Health Canada / Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

Canada Communicable Disease Report - *Supplement* Vol. 24S3 July 1998

Français

Prepared by the
Advisory Committee on Epidemiology
and the
Division of Immunization
Bureau of Infectious Diseases
Laboratory Centre for Disease Control
Health Protection Branch
Health Canada

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION

BACKGROUND
- Clinical and bacteriologic information
- Immunity to diphtheria
- Global trends in diphtheria incidence
- Epidemiology of diphtheria in Canada
- Diphtheria immunization status of Canadian population
- Serologic evidence of immunity to diphtheria in Canada

PUBLIC-HEALTH ISSUES

STRATEGIES FOR DIPHTHERIA CONTROL
- Immunity against diphtheria
- Surveillance
- Laboratory support
- Special considerations

GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF CASES AND PREVENTION OF SECONDARY TRANSMISSION
- Diagnosis of cases
- Management of cases
- Reporting of cases
- Prevention of secondary cases
- Management of carriers

REFERENCES

APPENDICES
- A Recommendations for the Management of Diphtheria Cases and Contacts
- B Protocol for the Laboratory Diagnosis of *Corynebacterium diphtheriae*
- C Information for Obtaining Diphtheria Antitoxin
- D Isolation Precautions for Hospitalized Diphtheria Cases

Acknowledgements

The following individuals or committees reviewed sections of the document and provided much appreciated input to the development of these guidelines: Mr. F. Cahoon, Timmins Public Health Laboratory, Timmins; Dr. J. Conly, The Toronto Hospital, Toronto; Dr. F. Jamieson, Central Public Health Laboratory, Toronto; Dr. D. Low, Mount Sinai and Princess Margaret Hospitals, Toronto; Dr. N. McDonald, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa; Ms. C. Mindorff, Laboratory Centre for Disease Control, Ottawa; Dr. E. Prasad, University of Alberta Hospitals, Edmonton; Dr. A. Ronald, St. Boniface General Hospital, Winnipeg; and the Technical Advisory Committee.

Correspondence and questions about the document may be directed to the Division of Immunization, Bureau of Infectious Diseases, Laboratory Centre for Disease Control, Tunney's Pasture, PL0603E1, Ottawa, Ontario K1A 0L2, telephone (613) 957-1340, fax (613) 952-7948.

[Top of Page] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]

Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

INTRODUCTION

Before the 1940s, diphtheria was recognized as a major cause of childhood morbidity and mortality in many industrialized countries. It has been estimated that in temperate zones more than one in 20 persons suffered from clinical diphtheria during their lifetimes, with a case fatality rate of 5% to 10%[1]. The introduction of widespread immunization with diphtheria toxoid in industrialized countries in the 1940s and 1950s was followed by a marked decrease in the incidence of diphtheria and its virtual elimination in some countries. In Canada, where the diphtheria toxoid was introduced for use in 1926, routine immunization of infants and children since 1930 has led to similar substantial declines in diphtheria morbidity and mortality.

However, in this decade, diphtheria has re-emerged as a significant disease threat for many industrialized countries despite their long-standing control of the disease. In particular, the resurgence of epidemic diphtheria in the Newly Independent States (NIS) of Eastern Europe in 1990 and its subsequent importation to other European countries has raised awareness about the threat of re-emerging diphtheria. Approximately 125,000 cases and 4,000 deaths were reported from the NIS from 1990 to 1995. Despite an extremely low risk of indigenously acquired diphtheria in Canada at present, the potential for importation cannot be overlooked. Rapid clinical and public-health responses would be required to avert transmission of diphtheria in Canada if importation were to occur, particularly in (highly unlikely but plausible) high-risk situations, such as multiple simultaneous carriage of toxigenic strains by a group of travellers from an endemic region to a localized area or community. This document presents background information on diphtheria, including the current epidemiologic situation in Canada; strategies for diphtheria control; and guidelines for the management of cases and contacts.

Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

BACKGROUND

Clinical and bacteriologic information

Diphtheria is caused by toxigenic strains of the bacteria *Corynebacterium diphtheriae* of gravis, mitis or intermedius biotypes. It is transmitted through personal contact and has an average incubation period of 2 to 5 days (range: 1 to 10 days). The disease affects primarily the upper respiratory tract (tonsils, pharynx, larynx, and nose) and occasionally other mucous membranes and skin; cutaneous diphtheria is more common in developing countries, particularly in tropical regions. The characteristic diphtheria lesion is a patch of an adherent greyish membrane with inflammation of surrounding tissue, associated in respiratory diphtheria with cervical lymphadenopathy. In severe cases of respiratory diphtheria there is marked swelling of the neck, the classical "bull-neck" appearance.

The various clinical forms of diphtheria have been described in extensive detail[2-4]. They are caused by an exotoxin produced by toxigenic strains of the bacteria; all toxigenic strains produce an identical toxin. Toxin production occurs following infection of a *C. diphtheriae* strain by a corynebacteriophage containing the *tox* gene. Non-toxigenic strains can also produce a mild, localized disease resembling that caused by toxigenic strains. Late effects of the diphtheria toxin are exerted on distant tissues and organs after 2 to 6 weeks causing especially cranial and peripheral motor and sensory palsies, and myocarditis in particular. Late effects are often severe. A case-fatality rate of 5% to 10% is reported for non-cutaneous diphtheria, with the highest rates among the very young and the elderly. Although infectivity does not appear to be related to the biotype, biotype gravis is reportedly the one most frequently found in association with fatal illness[3].

Infections that are not apparent tend to outnumber clinical cases, and both toxigenic and non-toxigenic strains of *C. diphtheriae* may be harboured in the nasopharynx, skin, and other sites of asymptomatic carriers. Two mechanisms of infection have been described: direct transmission of toxigenic strains, or indirect transmission by transfer of the bacteriophage from a person infected with a toxigenic strain to a non-toxigenic strain in a carrier[2,5]. The relative importance of these mechanisms in causing infection remains unclear[2]. However, it has been suggested that direct transmission probably occurs among highly susceptible populations, whereas conversion of non-toxigenic strains to toxigenic ones would be the mode of transmission most likely to occur in an immunized population. The latter would likely result in limited spread unless there were appreciable numbers of susceptible individuals[5]. Thus, the introduction of a toxigenic strain of *C. diphtheriae* into a community can initiate an outbreak by transfer of the bacteriophage to circulating non-toxigenic strains in the community.

Immunity to diphtheria

Immunity against diphtheria is antibody-mediated. Immunity is primarily against the toxin rather than the bacteria; therefore, immune persons can still harbour the organism. Diphtheria antitoxin production (primarily of IgG type) can be induced by the natural toxin during clinical infection or in the carrier state, or by immunization with diphtheria toxoid. The antibodies formed following natural infection or active immunization are identical and cannot be distinguished. A brief description of the laboratory measurement of diphtheria antitoxin is provided below, with particular reference to applying different methods and interpreting their results.

The Schick test, used in the past as the standard procedure for determining an individual's susceptibility to diphtheria toxin, has been mostly replaced by more current serologic techniques. Despite being inexpensive and correlating well with serum antitoxin levels, the Schick test had a number of disadvantages compared with more recent tests: lack of a quantifiable result, both greater discomfort to the person being tested and technical difficulty (because of the need for a control injection to assess sensitivity to

extraneous proteins in the test materials), and the possibility of false negative results (particularly in persons with skin anergy), which could lead to an inaccurate assumption of immunity[6].

Among the common serologic techniques currently used, the in vivo neutralization test is considered the "gold standard"; it is recommended for use in calibrating the in vitro tests used more routinely in the laboratory[6]. The in vivo neutralization test is based on injecting serial dilutions of serum mixed with fixed amounts of toxin into the depilated skin of rabbits or guinea pigs, and estimating the antitoxin concentration from the inflammatory reaction. It is laborious, time-consuming, and expensive.

The in vitro tests are generally cheaper and less time-consuming. They include an in vitro neutralization test in cultured mammalian cells, a passive hemagglutination test, and an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The in vitro neutralization test shows good correlation with the in vivo neutralization test. However, the hemagglutination test and the ELISA correlate poorly with the in vivo and in vitro neutralization tests at low antitoxin levels: the hemagglutination test tends to underestimate low antitoxin concentrations, and the ELISA overestimates the levels (10 to 100 times higher with the direct ELISA, although better correlation has been reported with modified versions of the test)[6]. The main advantage of the ELISA tests is the ability to measure IgG-specific diphtheria antibody. **A circulating diphtheria antitoxin level of 0.01 IU/mL, as determined by in vivo or in vitro toxin neutralization tests, is widely accepted as indicative of clinical immunity against disease**[2,6]. There is no sharply defined level of antitoxin demonstrated to provide complete protection; levels between 0.01 IU/mL and 0.09 IU/mL are regarded as providing basic immunity, while levels $\geq$ 0.1 IU/mL may be needed for full protection [6]. Additional factors may influence an individual's susceptibility to infection, including the dose and virulence of the bacteria, and the individual's general immune status.

It is generally believed that immunization of at least 70% of the population will result in a form of herd immunity against clinical diphtheria[2]. In most industrialized countries primary immunization against diphtheria is given routinely in childhood (consisting of three to four doses) with a full-strength toxoid ranging in potency from 7 to 25 flocculating units (Lf) per immunizing dose. A notable exception is the use in Denmark of a 50 Lf toxoid for a three-dose series or 30 Lf for a four-dose series[7,8]. Lower potency diphtheria toxoid (1 Lf to 7.5 Lf per dose) is used for adults, in both primary and booster immunizations.

Following primary immunization with three doses of diphtheria toxoid, 94% to 100% of children in various studies have been shown to have antitoxin levels higher than 0.01 IU/mL, with mean levels ranging between 0.1 IU/mL and 1.0 IU/mL[8]. There are, however, varying opinions about the persistence of immunity following primary immunization and the need for booster doses after childhood. In a review of the pertinent literature, declines in mean antitoxin levels were found to range from 3- to 50-fold 1 year after immunization with three doses of toxoid[6,8]. For example, in one study in the United States, children who had received primary diphtheria toxoid combined with pertussis vaccine and tetanus toxoid (DPT) immunization were reported to have diphtheria antitoxin levels below the protective threshold (i.e. < 0.01 IU/mL) at 16 to 20 months of age. Other studies have suggested a longer duration of immunity: 96% to 100% of children studied in England and Italy still had protective antitoxin levels 4 to 8 years after receiving three doses of DPT or diptheria tetanus toxid (DT) in infancy. About 80% of the population in a Danish study were reported to have antibody levels above the protective threshold 25 to 30 years after the primary series with 50 Lf toxoid, suggesting that persistence of immunity after primary immunization is related to the strength of the toxoid used[7].

The fourth dose of DT and subsequent boosters have been reported to stimulate progressively higher antitoxin levels (mean levels: $\geq$ 1.0 IU/mL) associated with slower rates of decline[8]. The antibody response to booster immunization in adults depends on the prior immune status (in turn related to natural immunity or to the schedule and potency of toxoids used in a primary series and the time since the last dose) as well as the dose of toxoid used for the booster. Prior immune status is more important in that, although a small amount of toxoid may be sufficient for a strong response in previously primed individuals, a large "booster" dose may not elicit a sufficient response in an individual without prior immunity[8]. Mild clinical diphtheria occasionally occurs in fully immunized persons; however, the antitoxin stimulated by immunization is believed to persist at protective levels for 10 years or more.

In countries with recommendations for adult diphtheria booster immunization, a booster dose is generally recommended at 10 year intervals; however, it has been noted that this interval is based on studies conducted during periods of repeated exposure to circulating *C. diphtheriae* (natural boosting). There are no contemporary studies addressing the appropriate interval for adult boosters under conditions of near elimination of diphtheria or a virtual lack of natural boosting, such as occur in Canada. Comparative studies in Denmark and the United States indicate a more rapid decline of diphtheria antitoxin levels in children following primary immunization in the 1980s as compared with the 1940s to 1960s, when there were more frequent opportunities for acquiring natural immunity from exposure to diphtheria organisms[6].

Passive immunization with equine diphtheria antitoxin (prepared by hyperimmunizing horses with diphtheria toxoid and toxin) is used for the treatment of clinical diphtheria.

Global trends in diphtheria incidence

Historical evidence indicates the occurrence of major diphtheria epidemics in different parts of the world up to the mid-20th century. Routine immunization after this time in the industrialized countries of Europe and North America resulted in declines in both clinical disease and carriage rates[1]. In addition, increasing proportions of cases were reported in older children and adults in countries with long-established routine immunization.

The recent abrupt increase in diphtheria incidence in the Newly Independent States (NIS) of the former Soviet Union began after 1976 (when the lowest ever incidence was recorded at 0.08 per 100,000 population). An initial peak was reached in 1983 to 1985 (mean rate: 0.55 per 100,000); it was followed by a brief and marginal decline in incidence[1]. Since 1990, diphtheria epidemics have been reported in all 15 Newly Independent States. In the Russian Federation alone (where most of the cases occurred), the number of reported cases increased from about 200 to 300 annually in the mid-1970s to almost 2,000 in 1990 to 1991 and 15,000 (10.2 per 100,000) by 1993. From 1990 to 1995, approximately 125,000 cases and 4,000 deaths were reported in the NIS; approximately 90% of cases reported worldwide were reported from the NIS[9]. Major reasons for the diphtheria epidemic in the NIS have been described as follows: low immunization coverage rates among children (related to irregular supply of vaccines, decreased vaccine utilization by health workers due to an excessive list of contraindications to immunization, and a decreased acceptance of immunization by the public and the medical community resulting from anti-immunization propaganda); waning immunity among adults; and large movements of the population following the breakup of the former Soviet Union[1].

The epidemic in the NIS resulted in a number of importations of diphtheria to other European countries, among them Finland, where four cases were reported in 1993 following 30 years of zero reporting. Two cases of diphtheria acquired in Eastern Europe have been reported in US citizens[10]. To date, no cases have been reported in Canada with epidemiologic links to Eastern Europe.

Another example of the potential risks associated with importation occurred in Sweden in 1984; 17 cases of clinical diphtheria (seven with involvement of the neurologic system and three fatalities) followed an importation from Denmark[11]. The outbreak occurred after more than 2 decades of no indigenous cases being reported in Sweden (from 1960 to 1983), when the disease was regarded as eliminated. Notably, all 17 cases in Sweden were in or connected to subpopulations with histories of drug and alcohol abuse. Immunization rates among children were reportedly as high as 95% to 99% at the time of the outbreak, but low levels of immunity were documented even in healthy populations: 19% of a blood donor population < 20 years of age had mean antitoxin levels < 0.01 IU/mL. Among adults, up to 81% of women and 56% of men lacked immunity[12]. Similar epidemiologic characteristics were also reported in Denmark, where the outbreak started.

A changing epidemiology has also been recognized in non-industrialized countries, where diphtheria has mostly been of the cutaneous form. Since the 1980s, outbreaks of respiratory diphtheria with high case fatality rates and high rates of complications have reportedly occurred in several parts of Africa, Asia, the eastern Mediterranean, and Latin America[13].

Epidemiology of diphtheria in Canada

National notification of diphtheria in Canada began in 1924; the highest ever annual number of diphtheria cases (9,000) was recorded in the same year[14]. The diphtheria toxoid was introduced for use in Canada in 1926 and more widely used from 1930. An average of 2,000 cases were reported annually in the immediate post-immunization period but, by the mid-1950s, remarkable declines had been achieved in both the morbidity and mortality associated with diphtheria. The downward trend continued until 1964, when only 23 cases (0.1 per 100,000) were reported. Active laboratory surveillance, with the inclusion of carriers, contributed to an increased annual incidence of 174 cases (0.8 per 100,000) in 1974. Since the late 1970s, diphtheria incidence has remained at a low rate ranging from 0.1 to 0.5 per 100,000 population. However, the steep decline in incidence starting from 1980 has been attributed, in part, to a change in case definition in 1980 to exclude carriers from reported cases in all provinces and territories[15]. No deaths due to diphtheria have been reported since 1983.

Data from the Notifiable Disease Reporting System, Laboratory Centre for Disease Control (LCDC), indicate that two to five cases were reported annually between 1986 and 1995 inclusively. No cases were reported in 1996 and a single case was reported in 1997 – a total of 33 cases for the 12-year period. Cases were reported from British Columbia (11), Alberta (10), Ontario (7), Manitoba (2), Saskatchewan (1), Northwest Territories (1) and the Yukon Territory (1). The age distribution of 30 cases for whom age information is available shows 50% occurred among persons aged ≥ 30 years, 23% among those aged 5 to 9 years, and 13% each in the 10- to 19-year-old and 20- to 29-year-old age groups.

It should be noted that current epidemiologic data are based upon the **case definition for national notification of diphtheria in Canada developed in 1991**, which was as follows:

> clinically compatible symptoms involving upper respiratory tract (pharyngitis or laryngitis) with or without a membrane and/or toxic (cardiac or neurologic) symptoms in a person from whom toxigenic *C. diphtheriae* has been isolated[16].

This definition was used up to the time of publication of these guidelines. Revised surveillance case definitions are presented on pages 8 and 9.

As part of the strategies for diptheria control, a **carrier** was defined as follows:

> a person who harbours and may disseminate toxigenic *C. diphtheriae* but who manifests no upper respiratory tract (pharyngitis or laryngitis) or systemic symptoms. Carriers include those with otitis media, nasal or cutaneous infections, and asymptomatic pharyngeal infections due to toxigenic *C. diphtheriae*[16].

Asymptomatic persons and persons with upper respiratory tract symptoms harbouring non-toxigenic *C. diphtheriae* were not considered carriers or cases[16]. Carriers were not and are still not nationally reportable, although reporting may be required in some jurisdictions.

On the basis of the reported incidence of clinical diphtheria, circulation of toxigenic *C. diphtheriae* in Canada is believed to be very limited; however, the actual level of circulation is not known. Toxigenic strains of diphtheria continue to be isolated each year in carriers mainly in northern and western Canada, sometimes in association with mild clinical symptoms not fitting the reporting criteria.

Diphtheria immunization status of Canadian population

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) recommends routine immunization against diphtheria for all persons in Canada[17]. Diphtheria toxoid is available as a preparation adsorbed with aluminum phosphate and combined with other toxoids or vaccines (e.g. tetanus, poliomyelitis, or pertussis).

For primary immunization of children < 7 years of age, it is preferable to use products in which diphtheria toxoid is combined with pertussis vaccine and tetanus toxoid (DPT) or tetanus toxoid and acellular pertussis vaccine (DTaP), with or without inactivated poliomyelitis vaccine (DPT-Polio or DTaP-Polio) and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. The primary immunizing course of diphtheria toxoid alone or in combination consists of four doses and should ideally begin at 2 months of age. The recommended time interval between the initial three doses is normally 8 weeks (but should not be < 4 weeks); the fourth dose should be given 6 to 12 months after the third dose. A booster dose is recommended 30 to 54 months after the fourth dose, most commonly at 4 to 6 years of age (school entry). This booster dose is not necessary if the fourth dose in the primary series was given on or after the fourth birthday. An additional booster dose of adult-type preparation (Td) should be given at 14 to 16 years of age (school leaving booster) and at least once again during adult life (see below).

For primary immunization of persons ≥ 7 years of age, the recommended agent is a combined adsorbed tetanus and diphtheria preparation (Td, adult-type) containing less diphtheria toxoid than preparations given to younger children. This is less likely to cause reactions in older persons. Two doses are given 4 to 8 weeks apart, with a further dose 6 to 12 months later to complete the course.

NACI further recommends as a priority that children receive the recommended series of doses, **including the school leaving dose** at 14 to 16 years of age, and that adults complete primary immunization. The acceptable options for adult booster doses are

- to continue to offer boosters of Td at 10-yearly intervals or
- as a minimum, to review immunization status at least once during adult life (e.g. at 50 years of age) and offer a single dose of Td to everyone who has not had one within the previous 10 years.

Persons requiring a booster dose of tetanus toxoid for wound management should receive Td as a convenient means of reinforcing their diphtheria protection.

National estimates of immunization coverage against diphtheria in 1997 indicate that 98% of children have received at least three doses of a diphtheria-containing vaccine by the second birthday while 84% have received the recommended primary series of four doses[18]. Despite these national estimates, survey data suggest that there are geographic areas with lower rates of coverage.

Estimates of booster immunization among adolescents and adults have been less readily available and indicate very low

immunization rates. In a 1991 national survey of vaccine coverage in the Canadian adult population aged ≥ 18 years (with the exception of the Yukon and Northwest Territories), 6% of the survey respondents reported that they had been immunized against tetanus and diphtheria. The proportion decreased with age from 9% of those 18 to 24 years to 3% of those ≥ 65 years[19]. Furthermore, **only 60% of the adults surveyed indicated an intent to comply with the NACI recommendations for 10-year diphtheria (and tetanus) boosters.** In a 1996 survey of non-institutionalized adults aged ≥ 18 years in Quebec, only 2.3% reported immunization against diphtheria compared with 32.5% who reported immunization against tetanus[20].

These data suggest that diphtheria immunization coverage among adults is probably no higher than 60% and probably much lower. The large discrepancy between reported immunization with diphtheria and tetanus toxoids in the above survey is puzzling given that a high proportion (approximately 98%) of tetanus vaccination in Canadian adults is given as the combined Td vaccine. The available vaccine distribution data show a significant decrease in the use of monovalent tetanus toxoid from 23% in 1990 to 2% in 1995 as a proportion of tetanus vaccines used in adults.

Serologic evidence of immunity to diphtheria in Canada

In 1996, LCDC and the Canadian Red Cross conducted a serosurvey of a sample of healthy adult blood donors, aged 20 to 80 years, in five Canadian centres. Diphtheria antitoxin levels were measured by an in vitro neutralization test. Overall 20.3% (95% CI: 18.4% to 22.4%) of the study population had diphtheria antitoxin levels below the accepted protective threshold of 0.01 IU/mL, raising the possibility of clinical susceptibility. The proportion varied by age group, ranging from 9.5% (6.8% to 13.0%) among those in the 30- to 39-year-old age group to 36.3% (29.7% to 43.3%) in those aged ≥ 60 years. As well, the proportion of susceptible persons differed by study centre, ranging from 13.4% (10.0% to 17.7%) to 32.2% (26.8% to 38.2%). In all age groups except the 40-49 year group, a higher proportion of males lacked protective antitoxin levels; overall 20.8% (18.5% to 23.2%) of males and 19.0% (15.4% to 23.3%) of females had antitoxin levels < 0.01 IU/mL. Similar low levels of diphtheria immunity were reported in another study of Canadian Red Cross adult donors in Toronto: the frequency of susceptibility ranged from 12.5% and 17.9% of male and female donors < 40 years of age to 42.6% and 40% of male and female donors aged ≥ 60 years[21].

These recent serosurveys indicate a lack of evidence of immunity to diphtheria among Canadian adults, leading to concerns about the potential for diphtheria to resurface in Canada. The results are particularly important given that these studies were based on relatively healthy populations and therefore the actual levels of immunity in the general adult population are likely to be even lower. Further, even in these healthy populations there appear to be subgroups at higher risk than others. However, the seroimmunity data obtained in Canada compare favourably with data reported from other industrialized countries.

The recent resurgence of diphtheria in parts of Europe means that the possibility for the resurgence of diphtheria in Canada must be considered. No cases in Canada have yet been linked to the diphtheria epidemics in Europe despite a high volume of travel reported between Canada and the European countries affected by the epidemics. A reported rise in respiratory diphtheria in non-industrialized countries further increases the opportunities for importation of toxigenic strains.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]

Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

PUBLIC-HEALTH ISSUES

To develop strategies for diphtheria control, three issues were identified and are discussed below.

Is there a potential for the reintroduction of diphtheria in epidemic proportions?

As previously described, the conversion of non-toxigenic strains to toxigenic ones is thought to be the most likely method of transmission in highly immunized populations, most likely resulting in limited transmission[5]. The experiences of Sweden in the 1980s and Finland in the 1990s seem to support this theory. Thus, an imported case of diphtheria (or an indigenous one) in the general Canadian population is unlikely to result in a large outbreak or sustained transmission of toxigenic strains. However, ongoing isolation of toxigenic strains in association with mild or moderate illness (mostly in Aboriginal populations) and the results of recent serosurveys indicate that geographic pockets of susceptible people may exist, among older adults and also among groups that abuse drugs and alcohol. It has been argued that the low levels of diphtheria antitoxin observed over time in the adult population have not been associated with an increased number of cases[22]. What is not so clear is whether the absence of clinical cases is due to vaccine-induced immunity or a lack of challenge with toxigenic strains.

What is the current level of circulation of toxigenic *C. diphtheriae* in the Canadian population?

A better understanding of the level of circulation of toxigenic *C. diphtheriae* should help to clarify this question of population "immunity" to infection. The current surveillance of diphtheria does not adequately assess the actual level of circulation of toxigenic organisms, as there is no uniform reporting of mild respiratory cases or cutaneous cases. Further, laboratories in Canada do not routinely culture for *C. diphtheriae*, and very few have the ability to perform toxigenicity testing (Dr. J. Huang, Bureau of Microbiology, LCDC; personal communication, January 1997). There should be more emphasis put on the epidemiologic significance of non-classical cases and carriers of toxigenic strains (and less on clinically typical cases) as an indicator of diphtheria activity. Such an approach to surveillance should be useful in monitoring progress towards elimination of indigenous infection in Canada.

What is the level of readiness to deal with potential importation of diphtheria with secondary transmission of toxigenic organisms?

Currently, there are no national recommendations for the management of clinical diphtheria and the prevention of secondary transmission. A number of provinces have developed or are developing guidelines for use within their jurisdiction. The last part of this document presents recommendations for the management of cases and control measures to prevent secondary transmission from indigenous or imported cases.

Additional issues that have to be addressed include improving the awareness of health-care professionals (clinical and public-health) about the global epidemiology of diphtheria and the ongoing threat of importations, encouraging a high index of suspicion for diphtheria among clinicians, and ensuring adequate immunization of travellers to diphtheria endemic zones.

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

STRATEGIES FOR DIPHTHERIA CONTROL

Immunity against diphtheria: maintaining high levels of immunization in the Canadian population

Strategies

- Efforts should be made to achieve, maintain and document high levels of immunization coverage among children. The national goals of 97% up-to-date coverage by the second birthday and 99% coverage by the seventh birthday by 1997[23] have not been met. Estimated coverage levels in 1997 are 84% by the second birthday (receipt of four doses) and 79% by the seventh birthday (receipt of five doses).

- Uptake of Td boosters among adolescents and adults should also be increased by promoting minimal use of single antigen tetanus toxoid and by improving public and provider awareness of booster recommendations. Although the available data indicate an increase in the use of Td toxoid for adults, limited surveys of adult populations have found low diphtheria vaccine coverage overall. NACI recommends that children receive the recommended series of doses, **including the school leaving dose** at 14 to 16 years of age, and that adults complete primary immunization as a first priority[17]. NACI recommendations for primary and booster immunizations for all ages are further described on pages 5 and 6.

- Information systems need to be developed to monitor immunization levels and to identify pockets of low coverage, which should be targeted for catch-up immunization. Ideally, the systems should be based on immunization registries; however, coverage surveys may be used as an alternative.

Surveillance: strengthening the infrastructure for the surveillance of diphtheria

Strategies

- Efforts should be made to ensure that clinicians and public-health workers are informed through provincial and territorial public-health authorities about international outbreaks of diphtheria and the potential for importation to Canada, as well as the existence of any high-risk groups in their jurisdictions. It is important to recognize that because of the success of control programs, most practising clinicians no longer see cases of diphtheria. Therefore, the diagnosis of cases and initiation of the appropriate investigation and treatment are likely to be delayed without a high index of suspicion.

- Revised surveillance case definitions (1997) as presented below should be used for national notification.

Confirmed case – laboratory identification of toxigenic *C. diphtheriae*, or epidemiologic link (contact within 2 weeks before onset of symptoms) to a laboratory-confirmed case, **plus** one of the following:

- upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, laryngitis, or tonsillitis) with or without a nasal, tonsillar, pharyngeal and/or laryngeal membrane, with or without gradually increasing hoarseness or stridor, cardiac (myocarditis) and/or neurologic involvement (motor and/or sensory palsies) 1 to 6 weeks after onset, or death with no other known cause

- systemic manifestations compatible with diphtheria in a person with an upper respiratory tract infection or infection at another site.

Probable case – upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, laryngitis, or tonsillitis) with or without a nasal, tonsillar, pharyngeal and/or laryngeal membrane, **plus** at least one of the following:

- gradually increasing hoarseness or stridor

- cardiac (myocarditis) and/or neurologic involvement (motor and/or sensory palsies) 1 to 6 weeks after onset

- death, with no other known cause.

Suspect case – upper respiratory tract infection (nasopharyngitis, laryngitis, or tonsillitis) with a nasal, tonsillar, pharyngeal and/or laryngeal membrane.

Laboratory support: ensuring adequate laboratory support for diagnosis and follow-up of cases and contacts

Strategies

- Current laboratory practices for identification of *C. diphtheriae* and toxigenicity testing should be reviewed to ensure that diphtheria infections are recognized promptly. A program is being developed to provide reference services for culturing and toxigenicity testing where provincial and territorial laboratories do not have the appropriate resources and training.

Special considerations: improving immunity of travellers and immigrants

Strategies

- Efforts should be made to ensure that travellers to potentially endemic regions are aware of the recommendations for booster immunization and that they update their immunization prior to travel to reduce their risk of acquiring diphtheria. NACI recommends that persons who are travelling to areas where they are likely to be exposed to diphtheria may be offered a booster dose of Td if > 10 years have elapsed since their most recent booster[17].

- The diphtheria status of immigrants to Canada should be reviewed as part of the medical examination required for immigration and upon their arrival in Canada. Immunizations should be updated as appropriate for age. This is particularly important for all immigrant children and for adult immigrants who are likely to travel to endemic regions.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF CASES AND PREVENTION OF SECONDARY TRANSMISSION

The appropriate management of diphtheria includes the prompt recognition of cases, early treatment, and the timely institution of control measures to prevent secondary cases. The following guidelines are based on previous publications[4, 24-27].

Diagnosis of cases

Clinical diagnosis

Early recognition is essential to the successful management of diphtheria cases and timely institution of control measures. A high index of suspicion is required for prompt diagnosis for several reasons: respiratory diphtheria may progress rapidly, antitoxin is effective only against circulating toxin (not bound to tissues), and diphtheria is currently very rare in Canada and considered to be eliminated in many parts of the country.

A **clinical suspicion** of diphtheria should be raised by a presentation of an upper respiratory tract illness (laryngitis, nasopharyngitis, or tonsillitis) with low-grade fever, enlarged anterior cervical lymph nodes, and a grayish adherent membrane of the nose, tonsils, pharynx, and/or larynx. **Although a membrane is considered typical of diphtheria, it is not always present**.

Diphtheria should also be considered in the differential diagnosis of bacterial and viral pharyngitis, Vincent's angina, infectious mononucleosis, adenovirus infections, peritonsillar abscess, oral syphilis, and candidiasis[3,4].

Laboratory investigation

The laboratory should be notified as soon as the diagnosis is suspected since the successful isolation of *C. diphtheriae* depends on the rapid inoculation of special culture media. Throat and nasopharyngeal swabs should be taken for culture **before** antibiotic therapy is initiated. Do not wait for results before treatment; confirmatory diagnosis requires culture and isolation of the organism, biochemical typing, and toxigenicity testing, and may take several days[24]. Culturing of samples from both nasal and pharyngeal sites may improve the rate of isolation of *C. diphtheriae* although nasal diphtheria in the absence of pharyngeal involvement is uncommon[24]. If a membrane is present, samples should be taken from the membrane or beneath its edge. Laboratory guidelines for the current identification techniques for *C. diphtheriae* and directions for proper specimen collection are outlined in Appendix B.

The measurement of antibodies to diphtheria antitoxin in a serum sample taken **before** administration of antitoxin may be useful in supporting the diagnosis – when the cultures are negative – if a non-protective level (< 0.01 IU/mL) is demonstrated.

Management of cases

Patients with suspected respiratory diphtheria should be treated on clinical grounds. **Therapy should not be delayed until**

bacteriologic confirmation is obtained. Antitoxin therapy is considered the mainstay of treatment while antibiotic therapy is required to eradicate the organism and prevent spread.

Diphtheria antitoxin

Prompt administration of antitoxin is essential as the antitoxin will only neutralize circulating toxin that is not yet bound to tissue. Delayed administration increases the risk of late effects such as myocarditis and neuritis. A single dose of diphtheria antitoxin should be administered even before culture results are available. Antitoxin dosage depends on the site and extent of the diphtheritic membrane, the degree of toxicity, and the duration of illness. Table 1 presents recommended doses and modes of administration[25,27]. Consult product monographs for additional specifications. Diphtheria antitoxin is available through the Emergency Drug Release Program of LCDC as outlined in Appendix C.

As diphtheria antitoxin is of equine origin, all patients should be tested for sensitivity to horse serum **before** administration of antitoxin, and if necessary desensitized. The administration of equine antitoxin under the protection of a desensitization procedure must be continuous because protection from desensitization is lost once administration is interrupted[26]. Therefore, all efforts should be made to obtain sufficient antitoxin before treatment is started. Refer to the *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*[26] or other clinical texts for a guide on sensitivity tests. Ensure that epinephrine is readily available for use if acute anaphylaxis develops.

Antibiotics

Antibiotic treatment is needed to eliminate the organism and prevent spread. **Antibiotic treatment is not a substitute for antitoxin**. Laboratory specimens should be collected **before** antibiotics are started. Recommended regimens for the antibiotics of choice, erythromycin and penicillin, are procaine penicillin G given intramuscularly (25,000 units/kg daily to 50,000 units/kg daily for children and 1.2 million units/kg daily for adults, in two divided doses) or a parenteral course of erythromycin (40 units/kg daily to 50 mg/kg daily, with a maximum of 2 g/d) until the patient can swallow comfortably; then erythromycin orally (40 units/kg daily to 50 mg/kg daily, with a maximum of 2 g/d, in four divided doses), or penicillin V may be substituted (125 mg to 250 mg four times daily) and given orally for a total treatment period of 14 days.

Elimination of *C. diphtheriae* should be confirmed by two negative cultures of throat and nasopharyngeal swabs taken at least 24 hours apart and a minimum of 2 weeks after antibiotic treatment is completed. Persistent carriage of the organism should be treated with an additional 10-day oral course of erythromycin with follow-up cultures.

Isolation

Standard and droplet precautions (see Appendix D) should be observed for all patients with respiratory diphtheria until two negative cultures are obtained of throat and nasopharyngeal swabs taken at least 24 hours apart and at least 2 weeks after completion of antibiotic treatment.

Immunization

Patients convalescent from diphtheria should be given a complete primary course of toxoid, as indicated by age, unless serologic testing indicates protective levels of antitoxin, since diphtheria infection does not necessarily confer immunity[17].

Table 1
Equine diphtheria antitoxin dosages recommended for various types of diphtheria

Type of diphtheria	Dose (units)	Route
Nasal	10,000-20,000	IM*
Tonsillar	15,000-25,000	IM or IV**
Pharyngeal or laryngeal	20,000-40,000	IM or IV
Combined types or delayed diagnosis	40,000-60,000	IV
Extensive disease of ≥ 3 days' duration and/or severe swelling of neck (bull-neck)	80,000-100,000	IV or part IV and part IM

* Intramuscular
** Intravascular

Reporting of cases

Report all suspected, probable, or confirmed cases of respiratory diphtheria to local public-health authorities immediately. Additional reporting criteria that may exist in a particular jurisdiction (e.g. for carriers) should be followed. All confirmed cases that meet the current case definition for national notification should be forwarded by provincial and territorial health departments to LCDC as soon as the confirmation is made. Carriers of toxigenic *C. diphtheriae* and persons harbouring non-toxigenic *C. diphtheriae* (with or without symptoms) are not notifiable nationally.

The information listed below should be used as a guide for reporting to local health departments. Whenever possible, relevant epidemiologic details (including travel and contact history) should be sought to determine whether the case is indigenous or imported.

Patient details

- Name, age and sex
- Address of residence (and school or other institution, if applicable)
- Hospital where admitted

Laboratory details

- Source of specimen(s) – state if no specimens collected
- Date(s) collected
- Results, if available at time of report
- Name of laboratory that performed the test(s)

Clinical details

- Symptoms
- Date of onset
- Type of antibiotic therapy and starting date
- Antitoxin treatment given

Epidemiologic details

- Diphtheria immunization status
- Travel history of case (within 2 weeks) or close contacts (within 6 months) to an endemic region or during an outbreak period
- List of close contacts (see definition below) – state if there are suspected, probable, or confirmed cases or carriers among contacts

Prevention of secondary cases

Outbreak control measures should be instituted for each case of suspected, probable, or confirmed diphtheria to prevent secondary transmission. However, a decision may be made locally about the intensity of the measures to be taken (e.g. two or more epidemiologically linked cases may require more extensive contact tracing than a single case). Control measures should be

undertaken irrespective of whether diphtheria in the index case is indigenous or imported.

Identification and management of close contacts

All persons who have been in contact with a case of diphtheria caused by toxigenic *C. diphtheriae* in the previous 7 days should be considered at risk. Contacts of cases infected with non-toxigenic *C. diphtheriae* (or toxigenic and non-toxigenic *C. ulcerans*) are not considered to be at risk. Contact tracing should be initiated promptly and should begin in the household of the suspected or confirmed case, as the risk of infection is directly related to the closeness and duration of contact and the intensity of exposure. The successful management of contacts depends on close monitoring, prior immunization status and adherence to prophylaxis. The same preventive measures may be taken for contacts of cases and carriers, but the former should be given a higher priority.

Definition of close contacts

Close contacts include

- Household members
- Friends, relatives, and caretakers who regularly visit the home
- Kissing and/or sexual contacts
- Those who share the same room at school or work
- Health-care staff exposed to oropharyngeal secretions of the infected person (staff who have taken appropriate isolation precautions need not be considered contacts).

Follow-up of contacts: Regardless of vaccination status, all close contacts should be kept under daily surveillance for 7 days from the date of last contact with the case and assessed clinically for signs and symptoms of diphtheria, and samples for culturing should be taken from nasal and pharyngeal swabs **before** antibiotic treatment is started.

Contacts whose occupations involve handling food (especially milk) or involve close contact with unimmunized persons (including children, the elderly, or members of religious groups who do not accept immunizations) should be excluded from their work until bacterial examination proves them not to be carriers.

Antibiotics: Antibiotic prophylaxis should be given to all contacts regardless of vaccination status; a single intramuscular dose of benzathine penicillin G (600,000 units for persons < 6 years of age and 1.2 million units for persons ≥ 6 years of age), or a 7- to 10-day oral course of erythromycin (40 mg/kg daily for children and 1 g/d for adults, in four divided doses) is recommended. For reasons of compliance benzathine penicillin G is preferred for contacts who cannot be kept under surveillance. For contacts proven to be carriers, two follow-up cultures should be obtained at least 24 hours apart and 2 weeks after the completion of therapy. If cultures are positive, an additional 10-day course of erythromycin should be given.

Immunization: Close contacts should be given a dose of a toxoid preparation appropriate to their age unless they are known to have been fully immunized, with the last dose given in the previous 10 years. The remaining doses required to provide full immunization should be given to any contacts who were previously unvaccinated or incompletely vaccinated[17].

If sustained transmission of diphtheria becomes a real threat in a particular community, specific recommendations should be considered for booster immunization of high-risk adults in the community, such as those in older age groups, among whom a higher likelihood of non-protective antitoxin levels has been demonstrated.

There is no acceptable clinical evidence of prophylactic efficacy for antitoxin. The administration of prophylactic antitoxin (with antibiotics as above) should be considered only for the rare, exposed person who cannot be kept under surveillance (5,000 units to 10,000 units intramuscularly)[2]. If antitoxin is used, it should be preceded by sensitivity testing and desensitization if needed.

Management of carriers

Definition: A carrier is defined as a person who harbours and may disseminate *C. diphtheriae* but who manifests no upper

respiratory tract (pharyngitis or laryngitis) or systemic symptoms. Carriers include those with otitis media, nasal or cutaneous infections and asymptomatic pharyngeal infections due to toxigenic *C. diphtheriae*.

Antibiotic therapy: Carriers should be given antibiotic prophylaxis regardless of vaccination status; a single intramuscular dose of benzathine penicillin G (600,000 units for persons < 6 years of age and 1.2 million units for persons ≥ 6 years of age), or a 7- to 10-day oral course of erythromycin (40 mg/kg daily for children and 1 g/d for adults, in four divided doses) is recommended. Follow-up cultures should be obtained at least 24 hours apart and 2 weeks after completion of therapy. If cultures are positive, an additional 10-day course of erythromycin should be given.

Antitoxin: Antitoxin has no proven role in the treatment of diphtheria carriers. However, some experts recommend 20,000 units to 40,000 units for cutaneous diphtheria because toxic sequelae have been reported[25].

Immunization: Unvaccinated carriers (and those of unknown vaccination status) should receive an immediate dose of a toxoid preparation appropriate for age and should complete the full primary course. Previously vaccinated carriers who have not received a booster dose within 10 years should receive a booster dose of a toxoid preparation appropriate for age.

Isolation: Standard and droplet precautions (see Appendix D) should be observed for hospitalized pharyngeal or nasal carriers of toxigenic strains until two negative cultures have been obtained at least 24 hours apart and 2 weeks after completion of antibiotic therapy.

Standard and contact precautions (see Appendix D) should be observed for hospitalized carriers with cutaneous diphtheria until two negative cultures from skin lesions are obtained at least 2 weeks after completion of antibiotics. All wounds and skin lesions should be vigorously cleaned with soap and water.

Non-hospitalized carriers should be excluded from the workplace or school until two negative cultures are obtained after completion of antibiotics. Contact with other persons in the home should be minimized when appropriate. Individuals who are carriers should be instructed to pay strict attention to personal hygiene by

- covering the nose and mouth with tissue when coughing
- placing all contaminated tissues directly into garbage containers
- washing hands with soap and water every time there is contact with respiratory secretions or infected wounds
- keeping all infected wounds covered.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

REFERENCES

1. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. *Resurgence of diphtheria.* Eur J Epidemiol 1995;11:95-105.

2. Mortimer EA Jr. *Diphtheria toxoid.* In: Plotkin SA, Mortimer EA Jr, eds. *Vaccines.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994:41-56.

3. Wehrle PF. *Diphtheria.* In: Evans AS, Brachman PS, eds. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control.* 2nd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1991:227-37.

4. American Public Health Association. *Diphtheria.* In: Benenson AS, ed. *Control of communicable diseases manual.* 16th ed. Washington, DC: American Public Health Association, 1995:150-55.

5. Pappenheimer AM Jr, Murphy JR. *Studies on the molecular epidemiology of diphtheria.* Lancet 1983;2:923-26.

6. WHO Expanded Progamme on Immunization. *The immunological basis of immunization: diphtheria.* Geneva: World Health Organization, 1993. (WHO/EPI/GEN/93.)

7. Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. *Immunity against diphtheria 25-30 years after primary vaccination in childhood.* Lancet 1985;1:900-02.

8. Galazka AM, Robertson SE. *Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults.* Vaccine 1996;14:845-57.

9. CDC. *Update: diphtheria epidemic -New Independent States of the former Soviet Union, January 1995-March 1996.* MMWR 1996;45:693-97.

10. CDC. *Update: diphtheria acquired by US citizens in the Russian Federation and Ukraine -1994.* MMWR 1995;44:237-44.

11. Rappouli R, Perugini M, Falsen E. *Molecular epidemiology of the 1984-1986 outbreak of diphtheria in Sweden.* N Engl J Med 1988;318:12-4.

12. Christenson B, Böttiger M. *Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984.* Scand J Infect Dis 1986;18:227-33.

13. Galazka AM, Robertson SE. *Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industri-alized world.* Eur J Epidemiol 1995;11:107-17.

14. Varughese P. *Diphtheria in Canada.* CDWR 1978;4:65-8.

15. Bollegraaf E. *Diphtheria in Canada, 1977-1987.* CDWR 1988;14:73-6.

16. Advisory Committee on Epidemiology. *Canadian Communicable Disease Surveillance System: disease-specific case definitions and surveillance methods.* CDWR 1991;17S3:15.

17. National Advisory Committee on Immunization. *Diphtheria toxoid.* In: *Canadian immunization guide.* 4th ed. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1993:37-40.

18. Division of Immunization, LCDC. *Canadian national report on immunization, 1997.* Paediatrics and Child Health 1998;3SB:23B-25B.

19. Duclos P. *Evaluation of immunization coverage in the adult population of Canada.* Can J Infect Dis 1994;5:227-31.

20. Yuan L, Lau W, Thipphawong J et al. *Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto.* Can Med Assoc J 1997;156:985-90.

21. Duclos P, Arruda H, Dessau SC et al. *Immunization survey of non-institutionalized adults -Quebec (as of May 30, 1996).* CCDR 1996;22:177-81.

22. Mathias RG, Schechter MT. *Booster immunisation for diphtheria and tetanus: no evidence of need in adults.* Lancet 1985;1:1089-90.

23. LCDC. *National goals and objectives for the control of vaccine-preventable diseases of infants and children.* CCDR 1995;21:49-54.

24. Farizo KM, Strebel PS, Chen RT et al. *Fatal respiratory disease due to **Corynebacterium diphtheriae**: case report and review of guidelines for management, investigation and control.* Clin Infect Dis 1993;16:59-68.

25. American Academy of Pediatrics. *Diphtheria.* In: Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease.* 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997:191-95.

26. American Academy of Pediatrics. *Active and passive immunization.* In: Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease.* 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;1997:1-71.

27. World Health Organization. *Manual for the management and control of diphtheria in the European Region.* Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]

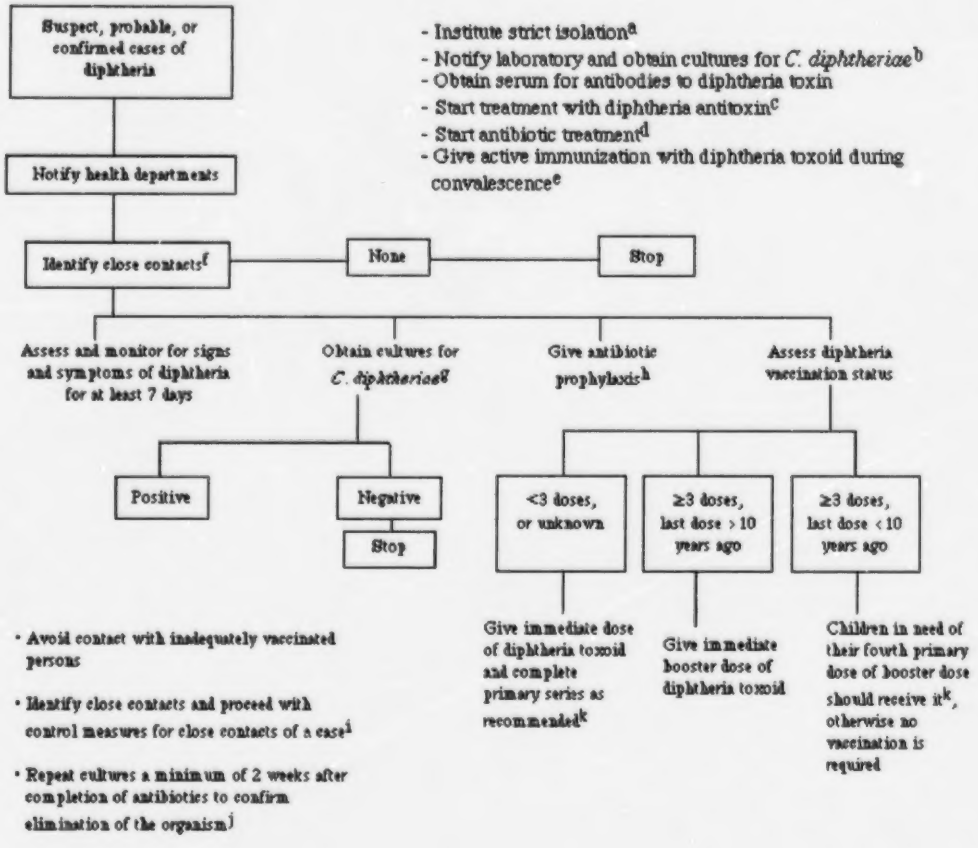
Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada / Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

APPENDIX A

Recommendations for the Management of Diphtheria Cases and Contacts*



*Based on Farizo et al. (24), Clinical Infectious Diseases (1993;16:59-68).

a. Strict isolation includes basic requirements for all potentially infectious cases, as well as a private room and the use of masks,

gowns, and gloves for all persons entering the room. Special ventilation requirements with the room at negative pressure to surrounding areas are also desired. Maintain isolation until elimination of the organism is demonstrated by negative cultures of two samples obtained at least 24 hours apart after completion of antimicrobial therapy.

b. Both nasal and pharyngeal swabs should be obtained for culture.

c. The recommended dosage and route of administration depend on the extent and duration of disease. **Refer to Table 1, page 11, for detailed dosage recommendations for equine diphtheria antitoxin**.

d. **Refer to page 11 for detailed dosage recommendations for treatment of cases.** Antibiotic therapy is not a substitute for antitoxin treatment. Elimination of *C. diphtheriae* should be confirmed by two negative cultures of throat and nasopharyngeal swabs taken at least 24 hours apart, a minimum of 2 weeks after antibiotics are completed. Persistent carriage of the organism should be treated with an additional 10-day oral course of erythromycin with follow-up cultures.

e. Vaccination is required because clinical diphtheria does not necessarily confer immunity.

f. Close contacts include household members and other persons with a history of direct contact with a case (e.g. caretakers, relatives, or friends who regularly visit the home) as well as health-care personnel exposed to oral or respiratory secretions of a case.

g. Both nasal and pharyngeal swabs should be obtained for culture. Swabs should also be taken from any wounds or skin lesions.

h. **Refer to pages 12 and 13 for detailed dosage recommendations for prophylaxis of contacts**. Antibiotic therapy is not a substitute for antitoxin treatment.

i. Control measures for contacts of a case should be given a higher priority than control measures for contacts of a carrier.

j. **Refer to page 13 for detailed dosage recommendations for treatment of carriers**. Elimination of *C. diphtheriae* should be confirmed by two negative cultures of throat and nasopharyngeal swabs taken at least 24 hours apart, a minimum of 2 weeks after antibiotics are completed. Persistent carriage of the organism should be treated with an additional 10-day oral course of erythromycin with follow-up cultures.

k. Refer to published NACI recommendations for schedule of vaccination.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

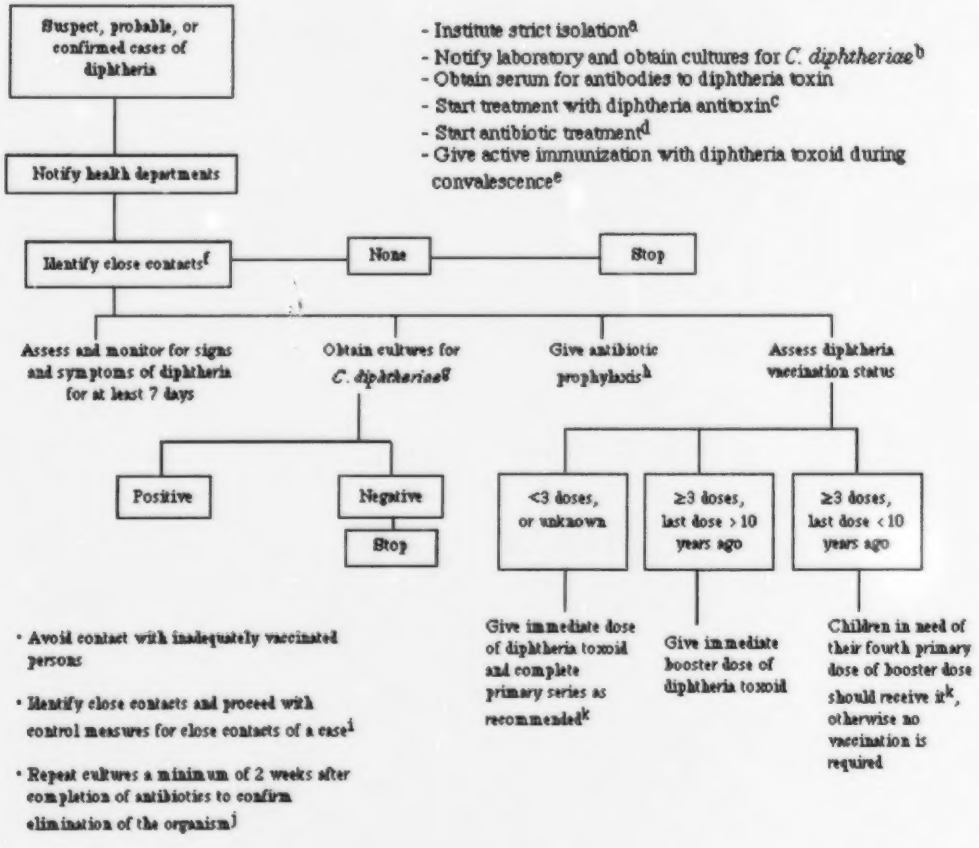
Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

APPENDIX A

Recommendations for the Management of Diphtheria Cases and Contacts*



*Based on Farizo et al. (24), Clinical Infectious Diseases (1993;16:59-68).

a. Strict isolation includes basic requirements for all potentially infectious cases, as well as a private room and the use of masks,

gowns, and gloves for all persons entering the room. Special ventilation requirements with the room at negative pressure to surrounding areas are also desired. Maintain isolation until elimination of the organism is demonstrated by negative cultures of two samples obtained at least 24 hours apart after completion of antimicrobial therapy.

b. Both nasal and pharyngeal swabs should be obtained for culture.

c. The recommended dosage and route of administration depend on the extent and duration of disease. **Refer to Table 1, page 11, for detailed dosage recommendations for equine diphtheria antitoxin**.

d. **Refer to page 11 for detailed dosage recommendations for treatment of cases.** Antibiotic therapy is not a substitute for antitoxin treatment. Elimination of *C. diphtheriae* should be confirmed by two negative cultures of throat and nasopharyngeal swabs taken at least 24 hours apart, a minimum of 2 weeks after antibiotics are completed. Persistent carriage of the organism should be treated with an additional 10-day oral course of erythromycin with follow-up cultures.

e. Vaccination is required because clinical diphtheria does not necessarily confer immunity.

f. Close contacts include household members and other persons with a history of direct contact with a case (e.g. caretakers, relatives, or friends who regularly visit the home) as well as health-care personnel exposed to oral or respiratory secretions of a case.

g. Both nasal and pharyngeal swabs should be obtained for culture. Swabs should also be taken from any wounds or skin lesions.

h. **Refer to pages 12 and 13 for detailed dosage recommendations for prophylaxis of contacts**. Antibiotic therapy is not a substitute for antitoxin treatment.

i. Control measures for contacts of a case should be given a higher priority than control measures for contacts of a carrier.

j. **Refer to page 13 for detailed dosage recommendations for treatment of carriers**. Elimination of *C. diphtheriae* should be confirmed by two negative cultures of throat and nasopharyngeal swabs taken at least 24 hours apart, a minimum of 2 weeks after antibiotics are completed. Persistent carriage of the organism should be treated with an additional 10-day oral course of erythromycin with follow-up cultures.

k. Refer to published NACI recommendations for schedule of vaccination.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

APPENDIX B

Protocol for the Laboratory Diagnosis of *Corynebacterium diphtheriae*

The role of the laboratory in the diagnosis of diphtheria is to assist clinicians in confirming their clinical diagnosis. However, diphtheria has become rare in industrialized countries since the advent of immunization; experience with the disease is not common, and recognizing it is difficult. Diphtheria may be confused with severe streptococcal tonsillitis, infectious mononucleosis, or Vincent's angina. Therefore, the laboratory must provide accurate and rapid information to help confirm or eliminate a suspected case of diphtheria. Experience with the laboratory identification and confirmation of toxigenicity in isolates of *C. diphtheriae* is limited; therefore, it is recommended that specific laboratories (to be determined) be considered "reference" laboratories for this purpose.

A Specimen collection and transport

Respiratory diphtheria
Diphtheria is primarily an upper respiratory tract infection. Material for culture should be obtained by collecting throat, nose and/or nasopharyngeal swabs and placed in Amies transport medium. Swabs should be taken from the inflamed areas of the throat and nasopharynx in symptomatic patients. If present, membranous material may also be submitted for examination. For the detection of asymptomatic carriers, nasopharyngeal and throat swabs are useful (swab the tonsillar fossae, posterior pharynx, and uvula). If a delay in transport is anticipated, the swab may be held at either room temperature or 4° C prior to laboratory submission, but it should be transported as soon as possible.

Skin diphtheria
Another common form is skin diphtheria, which can be clinically indistinguishable from pyodermas. Membranous material may also be seen in skin lesions. Material should be taken from the affected area of the skin, either by aspirate or swab. Remove any crusted material and swab the base of the lesion(s). Note that in cases of impetigo, there may also be *Staphylococcus aureus* and *S. pyogenes* present in addition to *C. diphtheriae*.

Use a swab to make smears on clean slides for Gram and Loeffler methylene blue staining to include with the swabs/material taken for culture. Note that a final identification of *C. diphtheriae* cannot be made on the basis of the smear alone, but direct microscopy of the smear may be used to supplement the culture.

Transport
Specimens should be transported to the laboratory immediately. The laboratory should be notified ahead of time of a suspected diagnosis of diphtheria. If the specimen cannot be transported immediately to the laboratory, a transport medium such as Amies may be used. If more than 24 hours will elapse before receipt in the laboratory, specimens should be shipped at 4° C by courier to the receiving laboratory. In suspected outbreaks, the receiving laboratory **must** be notified in advance to have the appropriate amount of specialized media available.

B Primary isolation

Note: Diagnosis of diphtheria based exclusively upon direct microscopy of a smear is unreliable.

Culture specimens should be initially plated on blood agar and Hoyles tellurite agar and incubated at 35° C aerobically. Plates are incubated for 18 to 48 hours.

Screen plates for typical dull black colonies by subculturing each morphotype to modified Tinsdale agar and blood agar. Use Gram stain to determine morphology (gram-positive rods).

Incubate subcultured plates at 35° C aerobically for 24 hours. Any colonies showing brownish-black halos are positive. Gram stain these colonies, and from the blood agar purity plate, do a catalase test (should be positive), and note colonial morphology (including hemolysis). Any gram-positive bacilli seen on gram stain that exhibit typical colonial morphology should be submitted to a reference facility for further identification and confirmation.

C Detection of toxigenicity

All isolates identified as *C. diphtheriae* should be tested for toxigenicity at a reference laboratory.

The current method used is the Elek test. Molecular methods for the determination of toxigenicity are being developed. There are primers available for polymerase chain reaction (PCR) detection of the toxin gene (the biologically active fragment A portion). However, some isolates have been found that contain the gene but do not express the protein biologically; therefore, at this point PCR would be recommended as an adjunct to the Elek test.

D Antimicrobial susceptibility testing

Although most isolates are susceptible to penicillin, susceptibility testing may be undertaken at a reference laboratory. There are no current recommended standards for susceptibility testing of *C. diphtheriae*, however the following antimicrobials may be tested: penicillin, erythromycin and clindamycin.

E Other studies

Molecular typing methods are currently being investigated. The use of pulsed-field gel electrophoresis and restriction fragment length polymorphism of rRNA genes has been found to show diversity among the biotypes and among toxigenic and non-toxigenic strains, and were more discriminating than conventional methods. These techniques would be available at a reference laboratory.

Recommended reading

1. Clarridge JE, Spiegel CA. ***Corynebacterium*** *and miscellaneous irregular gram-positive rods,* ***Erysipelothrix****, and* ***Gardnerella****.* In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et al., eds. *Manual of clinical microbiology*, 6th edition. Washington DC:ASM Press, 1995:357-78.

2. Pollock AM. *Diphtheria.* In: Balows A, Hausler WJ, Ohashi M et al., eds. *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, Vol 1. New York: Springer-Verlag, 1988:208-16.

3. Efstratiou A, George RC. *Microbiology and epidemiology of diphtheria.* Rev Med Microbiol 1996;7:31-42.

4. Efstratiou A, Maple PAC. *Manual for the laboratory diagnosis of diphtheria.* Copenhagen: The Expanded Programme on Immunization in the European Region of WHO, 1994. (ICP/EPI038.)

5. Nakao N, Popovic T. *Development of a direct PCR assay for detection of diphtheria toxin gene.* J Clin Microbiol 1997;35:1651-55.

6. Reinhardt DJ, Lee A, Popovic T. Antitoxin-in-membrane and antitoxin-in-well assays for detection of toxigenic ***Corynebacterium diphtheriae***. J Clin Microbiol 1998;36:207-10.

[Top of Page] [Previous] [Next]

[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

APPENDIX C

Information for Obtaining Diphtheria Antitoxin

The mandate for providing diphtheria antitoxin to practitioners for the management of diphtheria patients is administered by the Special Access Program (SAP), formerly called the Emergency Drug Release Program, Therapeutic Product Directorate, Health Canada. For additional information, refer to the Lilac Section, page L91, of the *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, 33rd edition, 1998, published by the Canadian Pharmacists Association.

Procedure for requesting diphtheria antitoxin*
Practitioners may fax or phone SAP to request diphtheria antitoxin (see the contact information given below). Most requests can be handled by fax but urgent ones should be followed up by phone. The following information must be supplied when requesting emergency drugs from SAP:

- physician's name and telephone number
- address of physician's office or hospital pharmacy where the drug is to be delivered
- drug name and dosage form
- manufacturer's name
- total quantity of drug requested
- intended dosage
- patient's initials, date of birth, sex
- medical indication for the use of the drug

SAP authorization is not required for repeat requests for the same patient. Additional supplies should be sought directly from the manufacturer; for further information contact Pasteur Mérieux, Connaught at 1-800-268-4171.

Contact information
Special Access Program
Therapeutic Products Directorate
Holland Cross, Tower B
1600 Scott St., 3rd Floor
Ottawa, Ontario
K1A 1B6
Address Locator 3103 B
(613) 941-2108 (08:30-16:30 hours EST)
(613) 941-3061 (after hours)
(613) 941-3194 fax

Web site: www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/drhtmeng/edrp.html

* In Manitoba, the Medical Officer of Health or the Medical Officer of Health on call (204-945-0183) should be contacted.

[Top of Page] [Previous] [Next]
[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

Canada

Health Canada Santé Canada *Health Protection Branch - Laboratory Centre for Disease Control*

Guidelines for the Control of Diphtheria in Canada

APPENDIX D

Isolation Precautions for Hospitalized Diphtheria Cases*

A Standard precautions

These are universal precautions designed for the care of all hospitalized patients to reduce the risk of transmission of micro-organisms from both recognized and unrecognized sources of infection. Standard precautions include the techniques listed below.

- **Hand washing** after touching blood, body fluids, secretions, excretions, and contaminated items, whether or not gloves are worn. Hands should be washed immediately after removing gloves, between patient contacts, and when otherwise indicated to avoid transfer of microorganisms to other patients or environments.
- **Gloves** should be worn when touching blood, body fluids, secretions, excretions, and items contaminated with these fluids. Clean gloves should be used before touching mucous membranes and nonintact skin. Gloves should be promptly removed after use, before touching noncontaminated items and environmental surfaces, and before going to another patient.
- **Masks, eye protection, and face shields** should be worn to protect mucous membranes of the eyes, nose, and mouth during procedures and patient-care activities likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions, or excretions.
- **Nonsterile gowns** will protect skin and prevent the soiling of clothing during procedures and patient-care activities likely to generate splashes or sprays of blood, body fluids, secretions, or excretions. Soiled gowns should be promptly removed.
- **Patient-care equipment** that has been used should be handled in a manner that prevents skin and mucous membrane exposure and contamination of clothing.
- **Linen** soiled with blood and body fluids, secretions, or excretions should be handled, transported, and processed in a manner that prevents skin and mucous membrane exposure and contamination of clothing. [All articles in direct contact with the patient and articles soiled by discharges from the patient should be disinfected. Disinfection procedures should follow routine hospital linen management. The immediate environment of the patient should be wiped down with a hospital grade germicide following housekeeping service procedures.]
- **Blood-borne pathogen** exposure should be avoided by taking all precautions to prevent injuries when using, cleaning, and disposing of needles, scalpels, and other sharp instruments and devices.
- **Mouthpieces, resuscitation bags, and other ventilation devices** should be readily available in all patient-care areas and used instead of mouth-to-mouth resuscitation.

B Droplet precautions

Droplet precautions should be used in addition to standard precautions for all cases of respiratory diphtheria. Specific recommendations for droplet precautions are

- **Private room** (preferred)
- **Use of a mask** if within three metres of the patient.

C Contact precautions

Contact precautions should be used in addition to standard precautions for all cases of cutaneous diphtheria. Specific recommendations for contact precautions are

- **Private room** (preferred; cohorting permissible)
- **Gloves** at all times
- **Hand washing** with an antimicrobial agent after glove removal
- **Gowns** at all times.

---

* Modified from American Academy of Pediatrics. *Infection control for hospitalized children*. In: Peter G, ed. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 24th ed. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 1997:100-07.

[Top of Page] [Previous] [Table of Contents]

[LCDC] [Contact] [Français]
Last modified July 1, 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*
Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

Relevé des maladies transmissibles au Canada - *Supplément* Vol. 24S3 juillet 1998

English

Préparé par le
Comité consultatif de l'épidémiologie
et la
Division de l'immunisation
Bureau des maladies infectieuses
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé Canada

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS
- Renseignements cliniques et bactériologiques
- Immunité contre la diphtérie
- Incidence de la diphtérie dans le monde
- Épidémiologie de la diphtérie au Canada
- Couverture vaccinale de la population canadienne
- Preuves sérologiques de l'immunité contre la diphtérie au Canada

QUESTIONS LIÉES À LA SANTÉ PUBLIQUE

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LA DIPHTÉRIE
- Immunité contre la diphtérie
- Surveillance
- Services de laboratoire
- Considérations spéciales

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS ET LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION SECONDAIRE
- Diagnostic de la diphtérie
- Prise en charge des cas
- Déclaration des cas
- Prévention des cas secondaires
- Identification et prise en charge des proches contacts
- Prise en charge des porteurs

RÉFÉRENCES

ANNEXES

A Recommandations sur la prise en charge des cas de diphtérie et des sujets-contacts
B Protocole pour le diagnostic biologique de *C. diphtheriae*
C Façon de procéder pour obtenir de l'antitoxine diphtérique
D Précautions relatives à l'isolement des cas de diphtérie hospitalisés

Remerciements

Les personnes ou comités suivants ont examiné certaines parties du document et ont fourni des commentaires très utiles qui ont facilité l'élaboration des présentes lignes directrices : M. R. Cahoon, Timmins Public Health Laboratory, Timmins; D[r] J. Conly, The Toronto Hospital; D[r] F. Jamieson, Laboratoire central de santé publique; D[r] D. Low, hôpitaux Mount Sinai et Princess Margaret, Toronto; D[re] N. McDonald, Hôpital pour enfants de l'Est de l'Ontario, Ottawa; M[me] C. Mindorff, Laboratoire de lutte contre la maladie, Ottawa; D[r] E. Prasad, University of Alberta Hospitals, Edmonton; D[r] A. Ronald, Hôpital général de Saint-Boniface, Winnipeg; et le Comité consultatif technique.

Veuillez transmettre toute correspondance au question touchant ce document à la Division de l'immunisation, Bureau des maladies infectieuses, Laboratoire de lutte contre la maladie, Pré Tunney, IA 0603E1, Ottawa (Ontario) K1A 0L2, téléphone (613) 957-1340, télécopieur (613) 952-7948.

[Début de la page] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1 juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

INTRODUCTION

Avant les années 40, la diphtérie était considérée comme la principale cause de morbidité et de mortalité infantiles dans un bon nombre de pays industrialisés. Selon les estimations, plus de 5 % de la population des zones tempérées ont présenté une diphtérie clinique au cours de leur vie, le taux de létalité se situant entre 5 et 10 %[1]. Après l'introduction dans les années 40 et 50 de programmes généralisés de vaccination contre la diphtérie dans les pays industrialisés, l'incidence de cette maladie a accusé une baisse marquée et a été pratiquement éliminée dans certains pays. Au Canada, l'antatoxine diphtérique a commencé à être administrée en 1926, et la vaccination systématique des nourrissons et des enfants amorcée en 1930 a contribué à abaisser de façon aussi importante les taux de morbidité et de mortalité associés à la diphtérie.

Toutefois, au cours de la présente décennie, la diphtérie est revenue en force et constitue une importante menace pour la santé publique dans de nombreux pays industrialisés malgré les efforts déployés depuis des années en vue d'éradiquer cette maladie. Plus particulièrement, la recrudescence en 1990 de la diphtérie épidémique dans les États nouvellement indépendants (ENI) d'Europe de l'Est et l'importation subséquente du bacille diphtérique dans d'autres pays européens ont sensibilisé les autorités à la menace d'un retour en force possible de cette maladie. Environ 125 000 cas et 4 000 décès ont été enregistrés dans les ENI entre 1990 et 1995. Même si le risque de contracter une diphtérie indigène est très faible pour le moment au Canada, le risque d'importation n'est pas à négliger. Des mesures de santé publique et d'ordre clinique devront être prises pour empêcher la transmission de la diphtérie au Canada si cette maladie devait être importée au pays, en particulier dans certaines situations à haut risque (très peu probables mais plausibles), telles que le portage simultané de plusieurs souches toxigènes par un groupe de voyageurs en provenance d'une région endémique qui se rendent dans une localité ou une communauté. On trouvera dans le présent document des renseignements de base sur la diphtérie, notamment sur la situation épidémiologique actuelle au Canada, des stratégies de lutte contre la diphtérie, et des lignes directrices pour la prise en charge des cas et des contacts.

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

GÉNÉRALITÉS

Renseignements cliniques et bactériologiques

La diphtérie est causée par des souches toxigènes du bacille *Corynebacterium diphtheriae* de biotypes *gravis*, *mitis* ou *intermedius*. La maladie se transmet par contact direct et sa période d'incubation dure en moyenne de 2 à 5 jours (intervalle de 1 à 10 jours). Elle intéresse surtout les voies respiratoires supérieures (amygdales, pharynx, larynx et nez) et parfois d'autres muqueuses et la peau; la diphtérie cutanée est plus fréquente dans les pays en développement, en particulier dans les régions tropicales. Le signe caractéristique de la diphtérie est la présence d'une fausse membrane grisâtre et adhérente s'accompagnant d'une inflammation des tissus environnants et associée, dans les cas de diphtérie respiratoire, à une adénopathie cervicale. Dans les cas sévères de diphtérie respiratoire, on observe un oedème sévère du cou, responsable du classique «cou de taureau».

Les diverses formes cliniques de la diphtérie ont été décrites de façon très détaillée[2-4]. Elles sont causées par une exotoxine produite par des souches toxigènes du bacille; toutes les souches toxigènes produisent une toxine identique. Celle-ci est produite après l'infection d'une souche de *C. diphtheriae* par un bactériophage porteur du gène *tox*. Les souches non toxigènes peuvent également provoquer une affection bénigne localisée qui ressemble à celle causée par les souches toxigènes. Après 2 à 6 semaines, la toxine diphtérique peut diffuser dans les tissus et les organes, entraînant en particulier des paralysies caractérisées par une atteinte des nerfs crâniens et une atteinte sensitive et motrice des nerfs périphériques, ainsi qu'une myocardite. Les complications tardives sont souvent sévères. Un taux de létalité de 5 % à 10 % a été enregistré pour les cas de diphtérie non cutanée, les très jeunes et les personnes âgées affichant les taux les plus élevés. Bien que l'infectivité du bacille ne semble pas être liée au biotype, le biotype *gravis* est celui qui est le plus souvent associé à une issue fatale de la maladie[3].

Les infections silencieuses sont en général plus nombreuses que les cas cliniques, et les souches toxigènes de même que les souches non toxigènes de *C. diphtheriae* peuvent coloniser le rhinopharynx, la peau et d'autres sites chez les porteurs asymptomatiques. Deux modes d'infection ont été décrits : la transmission directe de souches toxigènes, ou la transmission indirecte par transfert du bactériophage d'une souche toxigène présente chez une personne infectée à une souche non toxigène chez un porteur[2,5]. L'importance relative de ces mécanismes pathogènes demeure obscure[2]. Toutefois, on a avancé l'hypothèse que l'infection serait vraisemblablement transmise directement aux personnes très réceptives alors que la conversion de souches non toxigènes en des souches toxigènes serait le mode de transmission le plus probable chez les personnes immunisées. Ce dernier mécanisme permettrait probablement à la maladie de se propager mais de façon limitée, à moins que le nombre de personnes réceptives soit assez important[5]. Ainsi, l'introduction d'une souche toxigène de *C. diphtheriae* dans une communauté peut entraîner une éclosion par transfert du bactériophage aux souches non toxigènes circulant dans la communauté.

Immunité contre la diphtérie

L'immunité contre la diphtérie est médiée par des anticorps. L'immunité est surtout antitoxique plutôt qu'antibactérienne; les personnes immunes peuvent donc toujours héberger le germe. La production de l'antitoxine diphtérique (principalement de classe IgG) peut être induite par la toxine naturelle durant l'infection clinique ou le portage, ou par l'administration de l'anatoxine diphtérique. Les anticorps formés après une infection naturelle ou une immunisation active sont identiques et ne

peuvent être distingués. On trouvera ci-dessous une description du dosage en laboratoire de l'antitoxine diphtérique, et plus particulièrement des différentes méthodes et de la façon d'interpréter les résultats.

La réaction de Schick, utilisée dans le passé comme méthode standard pour déterminer la réceptivité d'un sujet à la toxine diphtérique, a été en grande partie remplacée par des techniques sérologiques plus modernes. Même si elle était peu coûteuse et était bien corrélée avec les concentrations sériques d'antitoxines, la réaction de Schick comportait un certain nombre d'inconvénients comparativement aux tests plus récents : l'absence de résultats quantifiables, un inconfort plus grand pour la personne testée et la difficulté technique (à cause de la nécessité d'effectuer une injection de contrôle pour évaluer la sensibilité à des protéines étrangères dans le matériel utilisé) et la possibilité d'une réaction faussement négative pouvant être interprétée comme une preuve d'immunité, en particulier chez les personnes qui présentent une anergie cutanée[6].

Parmi les principales techniques sérologiques les plus couramment utilisées, la réaction de neutralisation *in vivo* est considérée comme la méthode de référence; elle est recommandée pour étalonner les tests *in vitro* utilisés plus systématiquement en laboratoire[6]. La réaction de neutralisation *in vivo* consiste à injecter une série de dilutions de sérum mélangé à des quantités fixes de toxine à travers la peau épilée de lapins ou de cobayes et à estimer la concentration d'antitoxine à partir de la réaction inflammatoire. C'est une méthode laborieuse qui prend du temps et qui coûte cher.

Les tests *in vitro* coûtent en général moins cher et prennent moins de temps. Citons la réaction de neutralisation *in vitro* dans des cellules cultivées de mammifères, la réaction d'hémagglutination passive et le dosage par la méthode ELISA. La réaction de neutralisation *in vitro* est bien corrélée avec la réaction de neutralisation *in vivo*. Toutefois, la réaction d'hémagglutination et le dosage par ELISA présentent une moins bonne corrélation avec les réactions de neutralisation *in vivo* et *in vitro* lorsque les titres d'antitoxine sont faibles; la réaction d'hémagglutination tend à sous-estimer les faibles concentrations d'antitoxine alors que la méthode ELISA surestime ces concentrations (10 à 100 fois plus élevées avec le dosage direct par ELISA, bien qu'on ait obtenu une meilleure corrélation avec des versions modifiées du test)[6]. Le principal avantage des tests par la méthode ELISA est la capacité de mesurer les anticorps diphtériques spécifiques de classe IgG. **Un titre d'antitoxine diphtérique circulante de 0,01 UI/mL, tel que mesuré par des réactions de neutralisation *in vivo* ou *in vitro*, est généralement accepté comme preuve d'une immunité clinique contre la maladie**[2,6]. Aucun titre précis d'antitoxine n'a été défini comme assurant une protection complète; des titres entre 0,01 UI/mL et 0,09 UI/mL confèrent une immunité de base, alors que des titres $\geq$ 0,1 UI/mL peuvent être nécessaires pour que la protection soit complète[6]. D'autres facteurs peuvent influer sur la réceptivité d'un sujet à l'infection, notamment la dose et la virulence de la bactérie, et l'état immunitaire général de la personne.

On croit généralement que la vaccination d'au moins 70 % de la population conférera une forme d'immunité collective contre la diphtérie clinique[2]. Dans la plupart des pays industrialisés, le vaccin primaire contre la diphtérie est administré systématiquement durant l'enfance (trois à quatre doses), la quantité d'anatoxine contenue dans la préparation «pour adultes» variant entre 7 et 25 unités de floculation (Lf). Citons une exception notable à cet égard : le Danemark qui utilise une concentration non réduite d'anatoxine de 50 Lf pour une série de trois doses ou une concentration de 30 Lf pour une série de quatre doses[7,8]. Une concentration d'anatoxine diphtérique plus faible (1 Lf à 7,5 Lf par dose) est utilisée chez les adultes, pour la primovaccination comme pour les rappels.

Après l'administration de la série primaire de trois doses d'anatoxine diphtérique, 94 % à 100 % des enfants dans les diverses études présentaient des taux d'antitoxine supérieurs à 0,01 UI/mL, les taux moyens variant entre 0,1 UI/mL et 1,0 UI/mL[8]. Les opinions divergent cependant quant à la persistance de l'immunité après la primovaccination et à la nécessité d'administrer des doses de rappel après l'enfance. Un examen des publications sur le sujet a fait ressortir que les concentrations moyennes d'antitoxine diminuaient de 3 à 50 fois un an après l'administration de trois doses d'anatoxine[6,8]. Par exemple, dans une étude américaine, des enfants qui avaient reçu la série primaire d'anatoxine diphtérique associée au vaccin contre la coqueluche et à l'anatoxine tétanique (DCT) présentaient des taux d'antitoxine diphtérique inférieurs au niveau jugé protecteur (c.-à-d. < 0,01 UI/mL) à l'âge de 16 à 20 mois. D'autres études faisaient état d'une durée d'immunité plus longue; 96 % à 100 % des enfants étudiés en Angleterre et en Italie étaient toujours protégés 4 à 8 ans après avoir reçu trois doses du vaccin DCT ou d'anatoxines tétanique et diphtérique (DT) durant la petite enfance. Environ 80 % de la population dans une étude danoise affichait des taux d'anticorps supérieurs au niveau jugé protecteur 25 à 30 ans après la série primaire d'anatoxine (50 Lf), ce qui semble indiquer que la persistance de l'immunité après la primovaccination est liée à la concentration de l'anatoxine administrée[7].

Il appert que la quatrième dose de DT et les rappels subséquents contribuent progressivement à élever les titres d'antitoxine (niveau moyen : $\geq$ 1,0 UI/mL) et à ralentir la baisse de l'immunité[8]. La réponse immunitaire à la vaccination de rappel chez les adultes est fonction de l'état immunitaire antérieur (qui est à son tour lié à l'immunité naturelle ou au calendrier vaccinal et à la concentration des anatoxines administrées lors de la série primaire et au temps écoulé depuis la dernière dose) de même que de la dose d'anatoxine utilisée pour le rappel. L'état immunitaire antérieur joue un rôle plus important, car si une faible quantité d'anatoxine peut suffire à provoquer une forte réponse chez les sujets déjà sensibilisés, une forte dose «de rappel» peut ne pas produire une réponse suffisante chez une personne jamais immunisée[8]. Il arrive que des personnes complètement immunisées souffrent d'une diphtérie clinique bénigne; on pense toutefois que les antitoxines produites après la vaccination conservent un pouvoir protecteur pendant 10 ans ou plus.

Dans les pays où l'on recommande d'administrer des doses de rappel aux adultes, les rappels sont administrés en général à intervalles de 10 ans, mais cet intervalle a été déterminé à partir d'études effectuées durant des périodes d'exposition répétées à des souches de *C. diphtheriae* en circulation (rappel naturel). Il n'existe aucune étude contemporaine définitive portant sur l'intervalle indiqué pour les rappels chez les adultes dans les pays où la diphtérie a pratiquement été éliminée ou en l'absence virtuelle de rappel naturel, comme au Canada. Des études comparatives menées au Danemark et aux États-Unis révèlent une baisse plus rapide des titres d'antitoxine diphtérique chez les enfants après la primovaccination dans les années 80 que dans les années 40 à 60 où il était plus facile de contracter une immunité naturelle en étant exposé à des bacilles diphtériques[6].

L'immunisation passive à l'aide de l'antitoxine diphtérique d'origine équine (obtenue à partir de sérum de chevaux hyperimmunisés au moyen de l'anatoxine et de la toxine diphtériques) permet de traiter les cas de diphtérie clinique.

Incidence de la diphtérie dans le monde

Comme le montre l'histoire, d'importantes épidémies de diphtérie sont survenues dans différentes régions du monde jusqu'au milieu du XX^{e} siècle. La vaccination systématique dans les pays industrialisés de l'Europe et de l'Amérique du Nord après cette époque a entraîné une baisse de l'incidence de la maladie clinique comme des taux de portage[1]. De plus, une proportion croissante de cas ont été signalés chez des enfants plus âgés et des adultes dans les pays qui ont instauré depuis longtemps des programmes de vaccination systématique.

La montée en flèche récente de l'incidence de la diphtérie dans les États nouvellement indépendants (ENI) de l'ancienne URSS a débuté après 1976 (année où l'on a enregistré la plus faible incidence de l'histoire, soit 0,08 cas pour 100 000 habitants). Un pic initial a été atteint entre 1983 et 1985 (taux moyen : 0,55 pour 100 000); il a été suivi par une légère baisse temporaire du taux d'incidence[1]. Depuis 1990, des épidémies de diphtérie ont été signalées dans les 15 États nouvellement indépendants. Dans la Fédération de Russie uniquement (où la plupart des cas sont survenus), le nombre de cas déclarés, qui était d'environ 200 à 300 par année au milieu des années 70, est passé à près de 2 000 en 1990-1991 et à plus de 15 000 (10,2 pour 100 000) en 1993. De 1990 à 1995, quelque 125 000 cas et 4 000 décès ont été recensés dans les ENI; environ 90 % des cas signalés dans le monde provenaient des ENI[9]. Les principales raisons invoquées pour expliquer l'épidémie de diphtérie dans les ENI sont les suivantes : faible couverture vaccinale chez les enfants (due à l'approvisionnement irrégulier en vaccins, à la réduction de l'utilisation des vaccins par les travailleurs de la santé en raison d'une liste trop longue de contre-indications et le fait que la population et le corps médical soient moins en faveur de l'immunisation à la suite de campagnes de propagande contre l'immunisation); baisse de l'immunité chez les adultes; et mouvements importants de la population après la dissolution de l'ancienne URSS[1].

L'épidémie dans les ENI a entraîné un certain nombre de cas d'importation de diphtérie dans d'autres pays d'Europe, notamment en Finlande où quatre cas ont été enregistrés en 1993 après 30 ans d'absence de la maladie. Deux cas de diphtérie contractée en Europe de l'Est ont été signalés chez des citoyens américains[10]. Jusqu'à présent, on n'a recensé au Canada aucun cas ayant des liens épidémiologiques avec l'Europe de l'Est.

On peut citer un autre exemple des risques possibles associés à l'importation du bacille : en Suède, 17 cas de diphtérie clinique survenus en 1984 (sept présentant une atteinte neurologique et trois s'étant soldés par un décès) avaient été importés du Danemark[11]. L'éclosion s'est produite plus d'une vingtaine d'années après le dernier cas indigène signalé en Suède (de 1960 à 1983) et alors qu'on croyait la maladie éliminée. Fait à noter, les 17 cas enregistrés en Suède appartenaient ou étaient liés à des sous-groupes de toxicomanes. Les taux d'immunisation chez les enfants atteignaient 95 % à 99 % au moment de l'éclosion, mais l'immunité était faible même dans les populations en santé; 19 % des membres d'un groupe de donneurs de sang de < 20 ans possédaient des titres moyens d'antitoxine < 0,01 UI/mL. Chez les adultes, jusqu'à 81 % des femmes et 56 % des hommes n'étaient pas protégés[12]. Des caractéristiques épidémiologiques similaires ont également été notées au Danemark, où l'éclosion a débuté.

Par ailleurs, l'épidémiologie de la diphtérie a changé dans les pays non industrialisés, où la forme cutanée est devenue le mode d'expression le plus fréquent de la maladie. Depuis les années 80, des éclosions de diphtérie respiratoire associées à destaux élevés de létalité et de complications ont été signalées dans plusieurs régions d'Afrique, d'Asie, de l'est de la Méditerranée et d'Amérique latine[13].

Épidémiologie de la diphtérie au Canada

La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire au Canada depuis 1924; c'est également cette année-là que le bilan annuel des cas de diphtérie a été le plus élevé (9 000)[14]. L'anatoxine diphtérique a commencé à être administrée au Canada en 1926 et son usage s'est répandu à partir de 1930. En moyenne, 2 000 cas ont été recensés chaque année dans la période qui a immédiatement suivi le début de la vaccination, mais dans le milieu des années 50, des baisses remarquables des taux de morbidité et de mortalité ont été observées. Cette tendance à la baisse s'est poursuivie jusqu'en 1964, année où l'on n'a

enregistré que 23 cas (0,1 pour 100 000). Une surveillance active en laboratoire des cas comme des porteurs, explique pourquoi le taux annuel d'incidence a augmenté à 174 cas (0,8 pour 100 000) en 1974. Depuis la fin des années 70, l'incidence de la diphtérie est demeurée faible, variant entre 0,1 et 0,5 pour 100 000. La baisse abrupte de l'incidence qui a débuté en 1980 a été cependant attribuée en partie à un changement en 1980 de la définition de cas, qui n'inclut plus les porteurs parmi les cas signalés dans toutes les provinces et les territoires[15]. Aucun décès dû à la diphtérie n'a été recensé depuis 1983.

Selon les données du Système de déclaration des maladies à déclaration obligatoire, Laboratoire de lutte contre la maladie (LLCM), deux à cinq cas ont été dénombrés chaque année entre 1986 et 1995, inclusivement. Aucun cas n'a été enregistré en 1996 et un seul a été signalé en 1997 — soit au total 33 cas en 12 ans. Les cas ont été relevés en Colombie-Britannique (11), en Alberta (10), en Ontario (7), au Manitoba (2), en Saskatchewan (1), dans les Territoires du Nord-Ouest (1) et au Yukon (1). Dans les 30 cas où l'on disposait de données sur l'âge, on remarque que 50 % d'entre eux étaient âgés de $\geq$ 30 ans, 23 % de 5 à 9 ans, 13 % appartenaient au groupe des 10 à 19 ans et 13 % à celui des 20 à 29 ans.

Il convient de noter que les données épidémiologiques actuelles se fondent sur la **définition de cas élaborée au Canada en 1991 pour la déclaration obligatoire de la diphtérie à l'échelle nationale :**

> symptômes cliniques compatibles avec ce diagnostic au niveau des voies respiratoires supérieures (pharyngite ou laryngite), avec ou sans fausses membranes ou symptômes de nature toxique (cardiaques ou nerveux) chez une personne à partir de qui on a isolé *C. diphtheriae* toxinogène[16].

Cette définition a été utilisée jusqu'au moment de la publication des présentes lignes directrices. Des définitions de cas révisés pour la surveillance sont présentées aux pages 10 et 11.

Dans le cadre des stratégies de lutte contre la diphtérie, un **porteur** a été défini de la façon suivante :

> toute personne qui héberge et peut disséminer la forme toxinogène de *C. diphtheriae*, sans présenter de symptômes ni locaux (au niveau des voies respiratoires supérieures : pharyngite ou laryngite), ni généraux. Compte parmi les porteurs toute personne souffrant d'otite moyenne, d'infection nasale ou cutanée, ou d'infection pharyngée asymptomatique attribuable à *C. diphtheriae* toxinogène[16].

Les personnes asymptomatiques et celles qui présentent des symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures et qui hébergent des souches non toxigènes de *C. diphtheriae* n'étaient pas considérées comme des porteurs ni des cas[16]. Il n'était pas et il n'est pas obligatoire de déclarer à l'échelle nationale les cas de portage sauf dans certaines provinces ou territoires.

Si l'on en juge par l'incidence déclarée de la diphtérie clinique, les souches toxigènes de *C. diphtheriae* circulent très peu au Canada; on ignore cependant quel est le taux réel de circulation. On continue d'isoler chaque année des souches toxigènes du bacille diphtérique chez des porteurs, principalement dans le nord et l'ouest du Canada, parfois en association avec des symptômes cliniques bénins qui ne satisfont pas aux critères de déclaration.

Couverture vaccinale de la population canadienne

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande la vaccination systématique de tous les Canadiens et Canadiennes contre la diphtérie[17]. L'anatoxine diphtérique existe sous forme adsorbée avec du phosphate d'aluminium et peut être associée à d'autres anatoxines ou vaccins (p. ex., contre le tétanos, la poliomyélite ou la coqueluche).

Pour la primovaccination des enfants de < 7 ans, il est préférable d'utiliser des préparations qui associent l'anatoxine diphtérique avec le vaccin contre la coqueluche et l'anatoxine tétanique (DCT) ou l'anatoxine tétanique et le vaccin acellulaire contre la coqueluche (DTCa), avec ou sans le vaccin inactivé contre la poliomyélite (DCT-polio ou DTCa-polio) et le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b. La première série d'anatoxine diphtérique administrée seule ou en association comprend quatre doses et devrait idéalement débuter à l'âge de 2 mois. L'intervalle recommandé entre les trois doses initiales est habituellement de 8 semaines (mais ne devrait pas être < 4 semaines); la quatrième dose devrait être administrée 6 à 12 mois après la troisième dose. Un rappel est recommandé 30 à 54 mois après la quatrième dose, le plus souvent à l'âge de 4 à 6 ans (entrée à l'école). Un rappel n'est pas nécessaire si la quatrième dose de la série primaire a été injectée lorsque l'enfant a atteint l'âge de 4 ans ou après. Une dose additionnelle de rappel de la préparation formulée pour les adultes (dT) devrait être administrée à l'âge de 14 à 16 ans (rappel de fin de scolarité) et au moins une fois à l'âge adulte (voir ci-dessous).

Pour la primovaccination des personnes de $\geq$ 7 ans, l'agent recommandé est une préparation adsorbée associant les anatoxines tétanique et diphtérique (dT, pour adultes) qui contient moins d'anatoxine diphtérique que les préparations administrées aux jeunes enfants. Cette préparation risque moins de causer des réactions chez les personnes plus âgées. Deux injections sont données à 4 à 8 semaines d'intervalle, et une troisième dose après 6 à 12 mois pour compléter la série.

Le CCNI recommande également de veiller à ce que les enfants reçoivent en priorité la série vaccinale recommandée, y **compris la dose de fin de scolarité** à l'âge de 14 à 16 ans, et que les adultes reçoivent la série primaire complète. Voici les diverses options indiquées pour les rappels chez les adultes :

- continuer d'offrir des doses de rappel du vaccin dT à intervalles de 10 ans ou
- à tout le moins, revoir au moins une fois l'état immunitaire à l'âge adulte (p. ex., à 50 ans) et administrer une seule dose du vaccin dT à tous ceux qui ne l'ont pas reçu depuis 10 ans.

Les personnes qui ont besoin d'un rappel de l'anatoxine tétanique après une blessure devraient recevoir le vaccin dT, ce qui renforcera leur protection contre la diphtérie.

Selon les estimations nationales de la couverture vaccinale contre la diphtérie en 1997, 98 % des enfants avaient reçu au moins trois doses du vaccin contenant l'anatoxine diphtérique au moment d'atteindre l'âge de 2 ans alors que 84 % avaient reçu la série primaire recommandée comprenant quatre doses[18]. Même si ces estimations nationales sont assez optimistes, des données d'enquête indiquent qu'il existe des zones où la couverture vaccinale est plus faible.

Il est plus difficile d'obtenir des estimations concernant les rappels chez les adolescents et les adultes; les données dont on dispose font ressortir des taux très faibles de vaccination. Dans une enquête nationale effectuée en 1991 et portant sur la couverture vaccinale dans la population adulte canadienne âgée de $\geq$ 18 ans (le Yukon et les Territoires du Nord-Ouest étant exclus), 6 % des répondants ont indiqué qu'ils étaient vaccinés contre le tétanos et la diphtérie. La proportion diminuait avec l'âge, allant de 9 % chez les 18 à 24 ans à 3 % chez les $\geq$ 65 ans[19]. Qui plus est, **seulement 60 % des adultes interrogés ont dit avoir l'intention de respecter les recommandations du CCNI relativement au rappel tous les 10 ans du vaccin contre la diphtérie (et le tétanos)**. Dans une enquête réalisée en 1996 auprès d'adultes ne vivant pas en établissement et âgés de $\geq$ 18 ans au Québec, seulement 2,3 % disaient être immunisés contre la diphtérie comparativement à 32,5 % dans le cas du tétanos[20].

Ces données semblent indiquer que la couverture vaccinale pour la diphtérie chez les adultes n'est probablement pas supérieure à 60 % et est vraisemblablement plus faible. Le grand écart entre le taux déclaré de vaccination contre la diphtérie et le taux de vaccination contre le tétanos dans cette dernière enquête est étonnant étant donné qu'une forte proportion (environ 98 %) des vaccins contre le tétanos administrés aux adultes canadiens sont associés au vaccin dT. Les données disponibles sur la distribution des vaccins révèlent une baisse importante de l'utilisation de l'anatoxine tétanique monovalente; si l'on prend l'ensemble des vaccins contre le tétanos offerts aux adultes, le taux d'utilisation de cette préparation est passé de 23 % à 2 % entre 1990 et 1995.

Preuves sérologiques de l'immunité contre la diphtérie au Canada

En 1996, le LLCM et la Société canadienne de la Croix-Rouge ont effectué une enquête sérologique auprès d'un échantillon de donneurs de sang adultes en santé, âgés entre 20 et 80 ans, dans cinq centres canadiens. Les titres d'antitoxine diphtérique ont été mesurés au moyen d'une réaction de neutralisation *in vitro*. Dans l'ensemble, 20,3 % (IC à 95 % : 18,4 % à 22,4 %) de la population étudiée présentait des titres d'antitoxine diphtérique inférieurs au niveau jugé protecteur (0,01 UI/mL), ce qui évoque la possibilité d'une réceptivité à la forme clinique. Les proportions variaient selon le groupe d'âge, allant de 9,5 % (6,8 % à 13,0 %) chez les 30 à 39 ans à 36,3 % (29,7 % à 43,3 %) chez les $\geq$ 60 ans. De même, la proportion de personnes réceptives différait selon le centre d'étude, variant entre 13,4 % (10,0 % à 17,7 %) et 32,2 % (26,8 % à 38,2 %). Dans tous les groupes d'âge, sauf celui des 40 à 49 ans, une proportion plus élevée d'hommes étaient mal protégés; dans l'ensemble, 20,8 % (18,5 % à 23,2 %) des hommes et 19 % (15,4 % à 23,3 %) des femmes avaient des titres d'antitoxine < 0,01 UI/mL. Dans une autre étude des donneurs adultes à la Croix-Rouge canadienne à Toronto, les taux d'immunité contre la diphtérie étaient aussi faibles; la fréquence de la réceptivité variait de 12,5 % et 17,9 %, respectivement, chez les donneurs masculins et féminins de < 40 ans à 42,6 % et 40 % chez les donneurs masculins et féminins de $\geq$ 60 ans[21].

Ces enquêtes sérologiques récentes font ressortir la pénurie de données sur l'immunité antidiphtérique des adultes canadiens et laissent craindre un retour en force possible de la diphtérie au Canada. Ces résultats sont d'autant plus importants que les études ont porté sur des populations relativement en santé; les taux réels d'immunité dans la population adulte en général risquent donc d'être encore plus faibles. En outre, même dans ces populations en santé, il semble que des sous-groupes soient plus à risque que d'autres. Il reste que les données sur l'immunité sérologique recueillies au Canada se comparent favorablement avec celles provenant d'autres pays industrialisés.

La recrudescence récente de la diphtérie dans certaines régions d'Europe évoque la possibilité d'un retour de la diphtérie au Canada. Aucun cas au Canada n'a encore été lié aux épidémies de diphtérie en Europe malgré le grand nombre de voyages effectués entre le Canada et les pays d'Europe touchés par les épidémies. La hausse signalée de l'incidence de la diphtérie respiratoire dans les pays non industrialisés accroît encore davantage le risque d'importation de souches toxigènes.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise
mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

QUESTIONS LIÉES À LA SANTÉ PUBLIQUE

En vue de l'élaboration de stratégies de lutte contre l'infection, trois questions ont été soulevées et analysées ci-dessous.

Est-il possible que le retour en force de la diphtérie atteigne des proportions épidémiques?

Comme nous l'avons déjà décrit, la conversion des souches non toxigènes en des souches toxigènes semble être la méthode la plus probable de transmission dans les populations bien immunisées, entraînant vraisemblablement la transmission d'un nombre limité de cas[5]. L'expérience de la Suède dans les années 80 et celle de la Finlande dans les années 90 semblent corroborer cette théorie. Ainsi, un cas importé de diphtérie (ou un cas indigène) dans l'ensemble de la population canadienne risque peu de provoquer une épidémie ou la transmission durable de souches toxigènes. L'isolement continu de souches toxigènes associé à une maladie bénigne à modérée (la plupart dans des populations autochtones) et les résultats d'enquêtes sérologiques récentes indiquent que des noyaux de personnes réceptives peuvent exister dans certaines régions, chez les adultes plus âgés et également dans certains groupes de toxicomanes. Certains soutiennent que le faible titre d'antitoxine diphtérique observé avec le temps dans la population adulte n'a pas été associé à un accroissement du nombre de cas[22]. On ignore cependant si l'absence de cas cliniques est attribuable à l'immunité induite par le vaccin ou à l'absence de contact avec des souches toxigènes.

Quel est le taux actuel de circulation des souches toxigènes de *C. diphtheriae* dans la population canadienne?

Une meilleure compréhension du taux de circulation des souches toxigènes de *C. diphtheriae* devrait aider à clarifier la question de l'«immunité» de la population contre l'infection. Les activités actuelles de surveillance de la diphtérie ne permettent pas d'évaluer comme il convient le taux réel de circulation des organismes toxigènes car il n'existe pas de mécanisme uniforme de déclaration des cas de diphtérie respiratoire bénigne et de diphtérie cutanée. De plus, les laboratoires au Canada n'effectuent pas systématiquement des cultures de *C. diphtheriae*, et très rares sont ceux qui peuvent mettre en évidence l'activité toxigène (communication personnelle, Dr J. Huang, Bureau de microbiologie, LLCM, janvier 1997). Il faudrait mettre davantage l'accent sur l'importance épidémiologique des cas non classiques et du portage de souches toxigènes (et moins sur les cas cliniques typiques) pour avoir une idée de l'activité du bacille diphtérique. Une telle stratégie de surveillance devrait faciliter le contrôle des progrès réalisés en vue de l'élimination de l'infection indigène au Canada.

Dans quelle mesure sommes-nous prêts à faire face à une importation possible de la diphtérie associée à une transmission secondaire d'organismes toxigènes?

Il n'existe actuellement aucune recommandation à l'échelle nationale pour la prise en charge des cas cliniques de diphtérie et la prévention de la transmission secondaire. Un certain nombre de provinces ont élaboré ou sont en train d'élaborer des lignes directrices applicables sur leur territoire. Dans la dernière partie du présent document, nous présentons les recommandations relatives à la prise en charge des cas et aux mesures pour prévenir la transmission secondaire de l'infection par des cas indigènes ou importés.

D'autres questions doivent également être résolues; il faut notamment sensibiliser les professionnels de la santé (dans le domaine clinique et de la santé publique) à l'épidémiologie mondiale de la diphtérie et à la menace persistante d'importation de

l'infection, inciter les cliniciens à demeurer aux aguets (indice de suspicion élevé) et veiller à ce que les voyageurs qui se rendent dans des zones endémiques soient correctement vaccinés contre la diphtérie.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LA DIPHTÉRIE

Immunité contre la diphtérie : maintien de taux élevés d'immunisation dans la population canadienne

Stratégies

- Il faut s'efforcer d'obtenir, de maintenir une forte couverture vaccinale chez les enfants et de consigner les données à cet égard. Les objectifs nationaux qui visaient une couverture à jour de 97 % au deuxième anniversaire de naissance et de 99 % au septième anniversaire et qui devaient être atteints en 1997[23] n'ont pas été réalisés. On estime les taux de couverture en 1997 à 84 % au deuxième anniversaire (quatre doses) et à 79 % au septième anniversaire (cinq doses).

- Il faut également accroître l'administration de doses de rappel du vaccin dT chez les adolescents et les adultes en encourageant l'utilisation à tout le moins de l'anatoxine tétanique comportant un seul antigène et en sensibilisant davantage la population et les dispensateurs de vaccins aux recommandations relatives aux rappels. S'il est vrai que les données disponibles mettent en évidence une augmentation de l'utilisation de l'anatoxine dT chez les adultes, des enquêtes d'envergure limitée auprès de populations adultes révèlent une faible couverture vaccinale en général. Le CCNI recommande de veiller à ce que les enfants reçoivent en priorité la série de doses recommandées, **y compris la dose de fin de scolarité** à l'âge de 14 à 16 ans, et que les adultes reçoivent la série primaire complète[17]. Les recommandations du CCNI concernant la primovaccination et les rappels pour tous les âges sont exposées plus en détail aux pages 5 et 6.

- Il faut élaborer des systèmes d'information pour contrôler les taux d'immunisation et cerner les noyaux dans la population où la couverture est faible et qui devraient être ciblés par les programmes de vaccination de rattrapage. Idéalement, les systèmes devraient s'appuyer sur les données des registres de vaccination; toutefois, on peut toujours utiliser également des enquêtes sur la couverture vaccinale.

Surveillance : renforcement de l'infrastructure de surveillance de la diphtérie

Stratégies

- Il faut s'efforcer de veiller à ce que les cliniciens et les travailleurs en santé publique soient informés par les autorités sanitaires provinciales et territoriales des éclosions internationales de diphtérie et des possibilités d'importation au Canada, de même que de l'existence de groupes à haut risque sur leur territoire. Il importe de reconnaître qu'en raison de l'efficacité des programmes de lutte, la plupart des cliniciens en exercice ne voient plus de cas de diphtérie. Le diagnostic des cas et la mise en route d'une enquête et d'un traitement adaptés pourraient donc être retardés si l'on ne demeure pas à l'affût de telles possibilités.

- Les définitions révisées de cas aux fins de la surveillance (1997) présentées ci-dessous devraient servir à la déclaration

des cas à l'échelle nationale.

Cas confirmés — Identification en laboratoire de *C. diphtheriae* toxigène, ou lien épidémiologique (contact dans les 2 semaines précédant l'apparition des symptômes) avec un cas confirmé en laboratoire, **en plus** d'une des manifestations suivantes :

- infection des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite, laryngite ou amygdalite) avec ou sans membrane tapissant le nez, les amygdales, le pharynx et/ou le larynx, avec ou sans enrouement ou stridor de plus en plus marqués, atteinte cardiaque (myocardite) et/ou neurologique (paralysies des nerfs moteurs ou sensitifs) 1 à 6 semaines après l'apparition des symptômes, ou le décès en l'absence d'autres causes connues
- manifestations générales compatibles avec le diagnostic de diphtérie chez une personne présentant une infection des voies respiratoires supérieures ou un autre foyer d'infection.

Cas probable — Infection des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite, laryngite ou amygdalite) avec ou sans membrane tapissant le nez, les amygdales, le pharynx et/ou le larynx, **en plus** d'au moins une des manifestations suivantes :

- enrouement ou stridor de plus en plus prononcés
- atteinte cardiaque (myocardite) et/ou atteinte neurologique (paralysies des nerfs moteurs et/ou sensitifs) 1 à 6 semaines après l'apparition des symptômes
- décès, en l'absence d'autres causes connues.

Cas suspect — Infection des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite, laryngite ou amygdalite) et présence d'une membrane tapissant le nez, les amygdales, le pharynx et/ou le larynx.

Services de laboratoire : veiller à ce que les ressources de laboratoire soient suffisantes pour le diagnostic et le suivi des cas et des contacts

Stratégies

- Les techniques actuelles d'identification en laboratoire de *C. diphtheriae* et la mise en évidence de l'activité toxigène devraient être revues pour s'assurer que les infections diphtériques sont rapidement reconnues. On met actuellement au point un programme visant à offrir des services centralisés de culture et de mise en évidence de l'activité toxigène lorsque les laboratoires provinciaux et territoriaux n'ont ni les ressources ni la formation nécessaires.

Considérations spéciales : améliorer l'immunité des voyageurs et des immigrants

Stratégies

- Il faut s'efforcer de veiller à ce que les voyageurs qui se rendent dans des zones d'endémie potentielle soient au courant des recommandations concernant les rappels du vaccin et qu'ils mettent à jour leur immunisation avant d'entreprendre un voyage afin de réduire leur risque de contracter la diphtérie. Le CCNI recommande que les personnes qui voyagent dans des zones où elles risquent d'être exposées à la diphtérie soient invitées à recevoir une dose de rappel du vaccin dT si > 10 ans se sont écoulés depuis leur dernier rappel[17].
- Dans le cadre de l'examen médical requis aux fins de l'immigration et lors de l'arrivée au Canada, il faudrait vérifier si les immigrants ont la diphtérie. La vaccination devrait être mise à jour conformément au calendrier recommandé. Cette mise à jour est particulièrement importante dans le cas de tous les enfants et des adultes qui immigrent au Canada et qui risquent de retourner dans des régions endémiques.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PRISE EN CHARGE DES CAS ET LA PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION SECONDAIRE

La prise en charge appropriée de la diphtérie suppose la reconnaissance rapide des cas, leur traitement précoce et la prise immédiate de mesures pour prévenir la transmission secondaire de la maladie. Les lignes directrices qui suivent s'inspirent de publications antérieures[4,24-27].

Diagnostic de la diphtérie

Diagnostic clinique

Pour que le traitement de la diphtérie soit efficace et que des mesures de lutte puissent être prises promptement, une reconnaissance précoce de la maladie est essentielle. Pour pouvoir diagnostiquer rapidement la diphtérie, le clinicien doit être à l'affût des cas suspects pour plusieurs raisons : la diphtérie respiratoire peut évoluer rapidement, l'antitoxine n'est efficace que contre les toxines circulantes (et non fixées sur les tissus), et la diphtérie est très rare à l'heure actuelle au Canada et est même considérée comme ayant été éliminée dans bien des régions.

En clinique, il faut redouter la diphtérie devant un patient qui présente une affection des voies respiratoires supérieures (laryngite, nasopharyngite ou amygdalite) accompagnée d'une température subfébrile, une tuméfaction des ganglions cervicaux antérieurs et la présence d'une pseudomembrane grisâtre adhérente tapissant le nez, les amygdales, le pharynx ou le larynx. **Bien que cette fausse membrane soit considérée comme caractéristique de la diphtérie, elle n'est pas toujours présente.**

Il faut également écarter la possibilité d'une diphtérie au moment d'établir le diagnostic différentiel d'une pharyngite d'origine bactérienne ou virale, d'une angine de Vincent, d'une mononucléose infectieuse, d'une adénovirose, d'un abcès péri-amygdalien, d'une syphilis buccale ou d'une candidose[3,4].

Analyses de laboratoire

Il faut prévenir le laboratoire dès que le diagnostic de diphtérie est envisagé, car l'isolement de *C. diphtheriae* dépend de l'inoculation rapide d'un milieu de culture spécial. Il faut prélever par écouvillonnage des échantillons dans la gorge et le rhinopharynx en vue d'une culture **avant même** d'amorcer l'antibiothérapie. Il ne faut pas attendre les résultats des analyses pour commencer le traitement; le diagnostic de confirmation nécessite l'isolement et la culture du bacille diphtérique, le typage biochimique et la mise en évidence de l'activité toxigène, ce qui peut prendre plusieurs jours[24]. La mise en culture de prélèvements nasopharyngés peut améliorer le taux d'isolement de *C. diphtheriae*, bien que la diphtérie nasale sans atteinte du pharynx soit rare[24]. Si on observe une fausse membrane, il faut en prélever des échantillons ou écouvillonner sous le bord de celle-ci. L'annexe B résume les lignes directrices relatives aux techniques actuelles d'identification biologique de *C. diphtheriae* ainsi que la méthode correcte de prélèvement des échantillons.

Le titrage des anticorps contre la toxine diphtérique dans un échantillon de sang prélevé **avant** l'administration de l'antitoxine peut servir à étayer le diagnostic – quand les cultures sont négatives – si cette épreuve révèle chez le sujet un titre d'anticorps insuffisant pour conférer une protection contre la diphtérie (< 0,01 UI/mL).

Prise en charge des cas

Les patients chez qui on soupçonne une diphtérie respiratoire doivent être traités sur la foi du tableau clinique. **Il ne faut pas attendre les résultats des épreuves de confirmation bactériologique avant d'amorcer le traitement.** L'administration de l'antitoxine est considérée comme le traitement de base, tandis que l'antibiothérapie s'impose pour éradiquer le micro-organisme et prévenir sa propagation.

Antitoxine diphtérique

L'administration immédiate de l'antitoxine est essentielle, parce que l'antitoxine ne peut neutraliser que la toxine circulant dans le sang qui n'est pas encore fixée aux tissus. Tout retard dans l'administration de l'antitoxine augmente le risque de complications tardives comme une myocardite ou une névrite. Il faut administrer une dose unique d'antitoxine diphtérique avant même de recevoir les résultats des cultures. La quantité d'antitoxine à administrer dépend de la localisation et de l'ampleur de la pseudomembrane diphtérique, du pouvoir toxigène de la souche et de la durée de la maladie. Le tableau 1 présente la posologie et les modes d'administration recommandés[25,27]. Pour plus de précisions, on peut consulter les monographies des médicaments. On peut se procurer l'antitoxine diphtérique par l'entremise du Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence, en procédant de la façon décrite dans l'annexe C.

Comme l'antitoxine diphtérique est d'origine équine, il faut toujours évaluer la sensibilité du patient au sérum de cheval **avant** d'administrer l'antitoxine; au besoin, il faut désensibiliser le sujet. Dans ce cas, l'administration de l'antitoxine équine doit être continue, parce que la protection découlant de la désensibilisation cesse si l'administration est interrompue[26]. Par conséquent, il faut tout mettre en oeuvre pour obtenir une quantité suffisante d'antitoxine avant d'amorcer le traitement. On peut consulter, à ce sujet, l'ouvrage *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*[26] ou d'autres traités cliniques pour plus de précisions sur la façon d'effectuer les épreuves de sensibilité. Il faut garder de l'épinéphrine à portée de la main en cas de réaction anaphylactique aiguë.

Antibiotiques

L'antibiothérapie est nécessaire pour éliminer le micro-organisme et prévenir sa propagation. **Elle ne remplace cependant pas l'administration de l'antitoxine.** Les échantillons de laboratoire doivent être prélevés **avant** le début de l'antibiothérapie. La posologie recommandée pour les antibiotiques de choix, l'érythromycine et la pénicilline, est l'injection intramusculaire de pénicilline G procaïnique (de 25 000 à 50 000 unités/kg/jour pour les enfants, et 1,2 million d'unités/kg/jour pour les adultes, en deux doses fractionnées) ou l'administration d'érythromycine par voie parentérale (de 40 à 50 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 2 g/jour) jusqu'à ce que le patient puisse avaler sans difficulté; on peut alors poursuivre le traitement en administrant cette fois par voie orale de l'érythromycine (de 40 à 50 mg/kg/jour, jusqu'à concurrence de 2 g/jour, en quatre doses fractionnées) ou de la pénicilline V (de 125 à 250 mg quatre fois par jour), le traitement durant en tout 14 jours.

Tableau 1
Doses recommandées d'antitoxine diphtérique équine pour différents types de diphtérie

Type de diphtérie	Dose (unités)	Voie d'administration
Nasale	10 000 - 20 000	IM*
Amygdalienne	15 000 - 25 000	IM ou IV**
Pharyngée ou laryngée	20 000 - 40 000	IM ou IV
Mixte ou diagnostic tardif	40 000 - 60 000	IV
Maladie disséminée datant de ≥ 3 jours et accompagnée d'un œdème sévère du cou (cou de taureau)	80 000 - 100 000	IV ou en partie IV et, en partie IM

* Intramusculaire
** Intravasculaire

L'élimination de *C. diphthéiae* doit être confirmée par deux cultures négatives d'échantillons prélevés dans la gorge et le rhinopharynx à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie. Si le sujet est encore porteur du microbe, il faut lui prescrire une nouvelle cure de 10 jours d'érythromycine par voie orale et prévoir des cultures de contrôle.

Isolement

Il faut prendre les précautions courantes et les précautions contre la contamination par les gouttelettes (voir l'annexe D) dans le cas de tous les patients atteints de diphtérie respiratoire, tant qu'on n'a pas reçu les résultats négatifs de deux cultures de prélèvements de gorge et du rhinopharynx à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie.

Vaccination

Pendant leur convalescence, les patients qui ont eu la diphtérie doivent recevoir la série primaire complète d'anatoxine, selon la posologie correspondant à leur âge, à moins que des épreuves sérologiques ne mettent en évidence un titre d'antitoxine suffisant pour offrir une protection contre la maladie, puisque l'infection diphtérique ne confère pas toujours l'immunité[17].

Déclaration des cas

Il faut signaler immédiatement aux autorités sanitaires locales tout cas suspect, probable ou confirmé de diphtérie respiratoire. Il faut également respecter les autres règles relatives à la déclaration qui existent dans la province ou le territoire (p. ex., relativement aux porteurs). Tous les cas confirmés qui correspondent à la définition de cas établie pour la déclaration à l'échelle nationale doivent être communiqués au LLCM par les ministères provinciaux et territoriaux de la Santé dès leur confirmation. Ni les porteurs de souches toxigènes de *C. diphtheriae* ni les personnes, symptomatiques ou asymptomatiques, qui hébergent des souches non toxigènes ne doivent faire l'objet d'une déclaration aux autorités nationales.

L'information présentée ci-dessous vise à guider les services de santé locaux pour la déclaration des cas. Dans la mesure du possible, il faut tâcher d'obtenir des renseignements épidémiologiques (y compris sur les voyages et les contacts récents du malade) afin de déterminer s'il s'agit d'un cas indigène ou importé.

Renseignements sur le patient

- Nom, âge et sexe
- Adresse du domicile (et de l'école ou d'un autre établissement, s'il y a lieu)
- Hôpital auquel il a été admis

Renseignements relatifs aux épreuves de laboratoire

- Origine de(s) l'échantillon(s) – si aucun échantillon n'a été prélevé, l'indiquer
- Date(s) du ou des prélèvements
- Résultats, s'ils sont connus au moment de la déclaration
- Nom du laboratoire

Données cliniques

- Symptômes
- Date de survenue
- Type d'antibiotique et date du début du traitement
- Antitoxine administrée

Données épidémiologiques

- État vaccinal (diphtérie)
- Voyages du sujet (au cours des 2 dernières semaines) dans une région endémique ou frappée par une épidémie de diphtérie, ou contacts étroits (au cours des 6 derniers mois) avec une personne ayant séjourné dans une telle région
- Liste des personnes avec lesquelles le sujet a eu des contacts étroits (voir la définition ci-dessous). Préciser s'il y a des cas suspects, probables ou confirmés de diphtérie ou des porteurs parmi ces personnes.

Prévention des cas secondaires

Pour prévenir la transmission secondaire, il faut prendre des mesures de lutte contre les éclosions chaque fois qu'un cas suspect, probable ou confirmé de diphtérie se présente. Cependant, on décidera localement de l'ampleur des mesures à prendre (ainsi, deux ou plusieurs cas liés sur le plan épidémiologique peuvent commander une recherche des contacts plus poussée qu'un seul cas). Les mesures de prévention doivent être prises peu importe si le cas index est indigène ou importé.

Identification et prise en charge des proches contacts

Toute personne ayant été en contact avec un cas de diphtérie causé par une souche toxigène de *C. diphtheriae* au cours des 7 jours précédents doit être considérée comme à risque. Les personnes ayant été en contact avec des cas infectés par une souche non toxigène de *C. diphtheriae* (ou avec une souche toxigène ou non toxigène de *C. ulcerans*) ne sont pas considérées comme des sujets à risque. Il faut amorcer sans tarder la recherche des contacts en commençant par les personnes qui habitent avec le cas suspect ou confirmé, puisque le risque d'infection est directement proportionnel à l'étroitesse et à la durée des contacts, et à l'intensité de l'exposition. La prise en charge efficace des contacts dépend d'une surveillance étroite, de l'état vaccinal antérieur de ces personnes et de l'observance du traitement prophylactique. Les mêmes mesures de prévention peuvent être appliquées aux contacts des cas et des porteurs, mais il faut accorder la priorité aux contacts des cas.

Définition du terme contact étroit

Sont réputées être en contact étroit avec un cas les personnes suivantes :

- les membres du ménage
- les amis, les personnes apparentées au malade et les soignants qui se rendent régulièrement à son domicile
- les personnes que le malade aurait embrassées ou avec lesquelles il aurait eu des rapports sexuels
- les personnes qui occupent le même local que la personne malade à l'école ou au travail
- le personnel soignant exposé aux sécrétions oropharyngées de la personne infectée (les employés ayant pris les précautions d'isolement voulues ne sont pas considérés comme des contacts).

Suivi des contacts : Peu importe leur état vaccinal, toutes les personnes qui ont eu des contacts étroits avec le malade doivent faire l'objet d'une surveillance quotidienne pendant les 7 jours suivant leur dernier contact avec celui-ci. Elles doivent subir un examen clinique visant à déceler tout signe ou symptôme de la diphtérie; il faut prélever, par écouvillonnage, des sécrétions nasopharyngées pour des cultures, **avant** de commencer l'antibiothérapie.

Les contacts qui sont appelés à manipuler des aliments (particulièrement le lait) ou dont les occupations supposent des contacts étroits avec des personnes non immunisées (notamment des enfants, des personnes âgées ou des membres de groupes religieux qui s'opposent à la vaccination) doivent être exclus de leur milieu de travail tant que les résultats des analyses bactériologiques n'auront pas établi qu'ils ne sont pas porteurs du bacille diphtérique.

Antibiotiques

Il faut prescrire une antibiothérapie prophylactique à tous les contacts du malade, peu importe leur état vaccinal; on recommande une dose unique de pénicilline G benzathinique administrée par voie intramusculaire (600 000 unités pour les enfants de < 6 ans et 1,2 million d'unités pour les personnes de ≥ 6 ans) ou une cure de 7 à 10 jours d'érythromycine administrée par voie orale (40 mg/kg/jour pour les enfants et 1 g/jour pour les adultes, en 4 doses fractionnées). Pour favoriser l'observance du traitement, on prescrira de préférence de la pénicilline G benzathinique aux contacts qu'il est impossible de surveiller. Dans le cas des contacts que l'on sait porteurs du bacille, il faut effectuer au moins deux cultures de contrôle, à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de la thérapie. Si les cultures sont positives, il faut prescrire une nouvelle cure d'érythromycine de 10 jours.

Vaccination : Il faut administrer aux proches contacts du malade une dose d'une préparation d'anatoxine diphtérique convenant à leur âge, à moins que l'on sache que les sujets en question ont reçu toute la série vaccinale prévue, la dernière dose remontant à moins de 10 ans. Tous les contacts non vaccinés ou n'ayant pas reçu la série vaccinale complète doivent recevoir les doses nécessaires pour être pleinement immunisés[17].

Si la propagation soutenue de la diphtérie présente un réel danger dans une collectivité donnée, il faut envisager de formuler des recommandations précises relativement à l'administration d'un rappel aux adultes à haut risque, notamment les personnes âgées qui sont moins susceptibles d'avoir un titre d'antitoxine suffisant pour les protéger contre la diphtérie.

Il n'existe pas de données cliniques acceptables établissant l'efficacité prophylactique de l'antitoxine utilisée. L'administration d'antitoxine à des fins prophylactiques (et des antibiotiques mentionnés plus haut) ne doit être envisagée que dans le cas rare où une personne exposée ne pourrait pas être surveillée (dose de 5 000 à 10 000 unités administrée par voie intramusculaire)[2]. Si on recourt à l'antitoxine, il faut d'abord tester la tolérance du sujet à ce produit et procéder à une désensibilisation, au besoin.

Prise en charge des porteurs

Définition : On entend par por
On entend par porteur toute personne qui héberge et peut transmettre *C. diphtheriae*, mais qui ne présente aucune infection des voies respiratoires supérieures (pharyngite ou laryngite) ni aucun symptôme général. Parmi les porteurs figurent les personnes atteintes d'otite moyenne, d'infections nasales ou cutanées, et d'infections pharyngées asymptomatiques attribuables à une souche toxigène de *C. diphtheriae*.

Antibiothérapie : Les porteurs doivent s
Les porteurs doivent suivre une antibiothérapie prophylactique peu importe leur état vaccinal; on recommande une dose unique de pénicilline G benzathinique administrée par voie intramusculaire (600 000 unités pour les enfants de < 6 ans et 1,2 million d'unités pour les personnes ≥ 6 ans) ou une cure d'érythromycine *per os* (40 mg/kg/jour pour les enfants et 1 g/jour pour les adultes, en quatre doses fractionnées) de 7 à 10 jours. Il faut effectuer les cultures de contrôle à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de la thérapie. Si les cultures sont positives, il faut prescrire une nouvelle cure d'érythromycine de 10 jours.

Antitoxine : L'utilité d'administrer l'antitoxine aux porteurs du bacille diphtérique n'a pas été établie. Cependant, certains experts recommandent l'administration de 20 000 à 40 000 unités d'antitoxine pour soigner la diphtérie cutanée en raison des séquelles de nature toxique qui ont été signalées[25].

Vaccination : Les porteurs non vaccinés (et ceux dont on ignore l'état vaccinal) devraient recevoir immédiatement une dose d'une préparation d'anatoxine correspondant à leur âge, ainsi que toutes les autres doses de la série vaccinale primaire. Les porteurs vaccinés qui n'ont pas eu de rappel depuis 10 ans devraient recevoir une dose de rappel d'anatoxine adaptée à leur âge.

Isolement : Il faut observer les précautions courantes et les précautions contre l'exposition aux gouttelettes (voir l'annexe D) dans les cas hospitalisés de portage nasal ou pharyngé de souches toxigènes de la diphtérie, tant que deux cultures effectuées à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie n'ont pas donné des résultats négatifs.

Il faut observer les précautions courantes et les précautions applicables aux contacts (voir l'annexe D) en présence de porteurs hospitalisés de souches de la diphtérie cutanée tant que deux cultures effectuées à partir de prélèvements cutanés au moins 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie n'ont pas donné des résultats négatifs. Toute plaie ou lésion cutanée doit être lavée énergiquement avec de l'eau et du savon.

Les porteurs non hospitalisés doivent être exclus de leur milieu de travail ou de l'école tant que deux cultures effectuées après la fin de l'antibiothérapie n'auront pas donné des résultats négatifs. Il faut éviter le plus possible les contacts avec d'autres personnes du ménage, lorsque c'est indiqué, et inviter les porteurs à observer des règles d'hygiène personnelle rigoureuses, notamment :

- se couvrir le nez et la bouche d'un mouchoir lorsqu'ils toussent
- jeter tous les mouchoirs contaminés directement dans les poubelles
- se laver les mains avec du savon chaque fois qu'ils ont touché à des sécrétions respiratoires ou à des lésions infectées
- bien couvrir toutes les plaies infectées.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise

mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

RÉFÉRENCES

1. Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. *Resurgence of diphtheria*. Eur J Epidemiol 1995; 11:95-105.

2. Mortimer EA Jr. *Diphtheria toxoid*. Dans : Plotkin SA, Mortimer EA Jr, éds. *Vaccines*. 2e éd. Philadelphia : WB Saunders, 1994:41-56.

3. Wehrle PF. *Diphtheria*. Dans : Evans AS, Brachman PS, éds. *Bacterial infections of humans: epidemiology and control*. 2e éd. New York : Plenum Medical Book Company, 1991:227-37.

4. American Public Health Association. *Diphtheria*. Dans : Benenson AS, éd. *Control of communicable diseases manual*. 16e éd. Washington, DC : American Public Health Association, 1995:150-55.

5. Pappenheimer AM Jr, Murphy JR. *Studies on the molecular epidemiology of diphtheria*. Lancet 1983; 2:923-26.

6. OMS. Programme élargi de vaccination. *Les bases immunologiques de la vaccination*. Mod. 2. La diphtérie. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1993. (WHO/EPI/GEN/93.)

7. Kjeldsen K, Simonsen O, Heron I. *Immunity against diphtheria 25-30 years after primary vaccination in childhood*. Lancet 1985;1:900-02.

8. Galazka AM, Robertson SE. *Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults*. Vaccine 1996;14:845-57.

9. CDC. *Update: diphtheria epidemic -New Independent States of the former Soviet Union, January 1995-March 1996*. MMWR 1996;45:693-97.

10. CDC. *Update: diphtheria acquired by US citizens in the Russian Federation and Ukraine -1994*. MMWR 1995;44:237-44.

11. Rappouli R, Perugini M, Falsen E. *Molecular epidemiology of the 1984-1986 outbreak of diphtheria in Sweden*. N Engl J Med 1988;318:12-4.

12. Christenson B, Böttiger M. *Serological immunity to diphtheria in Sweden in 1978 and 1984*. Scand J Infect Dis 1986;18:227-33.

13. Galazka AM, Robertson SE. *Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world*. Eur J Epidemiol 1995;11:107-17.

14. Varughese P. *La diphtérie au Canada*. RHMC 1978; 4:65-8.

15. Bollegraaf E. *La diphtérie au Canada, 1977-1987*. RHMC 1988;14:73-6.

16. Comité consultatif de l'épidémiologie. *Programme canadien de surveillance des maladies transmissibles – Définitions de cas et méthodes de surveillance particulières à chaque maladie*. RHMC 1991;17S3:8.

17. Comité consultatif national de l'immunisation. *Anatoxine diphtérique.* Dans : *Guide canadien d'immunisation.* 4e édition., Ottawa (Ont.) : Santé Canada, 1993:32-36.

18. Division of Immunization, LCDC. *Canadian national report on immunization, 1997*. Paediatrics and Child Health 1998;3SB:23B-25B.

19. Duclos P. *Evaluation of immunization coverage in the adult population of Canada*. Can J Infect Dis 1994;5:227-31.

20. Yuan L, Lau W, Thipphawong J et coll. *Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto*. Can Med Assoc J 1997;156:985-90.

21. Duclos P, Arruda H, Dessau SC et coll. *Enquête sur l'immunisation de la population adulte non institutionnalisé – Québec (au 30 mai 1996)*. RMTC 1996;22:177-81.

22. Mathias RG, Schechter MT. *Booster immunisation for diphtheria and tetanus: no evidence of need in adults.* Lancet 1985;1:1089-90.

23. LLCM. *Objectifs nationaux généraux et spécifiques relatifs à la lutte contre les maladies pouvant être prévenues par un vaccin chez les nourrissons et les enfants.* RMTC 1995;21:49-54.

24. Farizo KM, Strebel PS, Chen RT et coll. *Fatal respiratory disease due to* ***Corynebacterium diphtheriae****: case report and review of guidelines for management, investigation and control.* Clin Infect Dis 1993;16:59-68.

25. American Academy of Pediatrics. *Diphtheria*. Dans : Peter G, éd. *1997 Red Book: report of the Committee on Infectious Disease*. 24e éd. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics 1997:191-95.

26. World Health Organization. *Manual for the management and control of diphtheria in the European Region*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

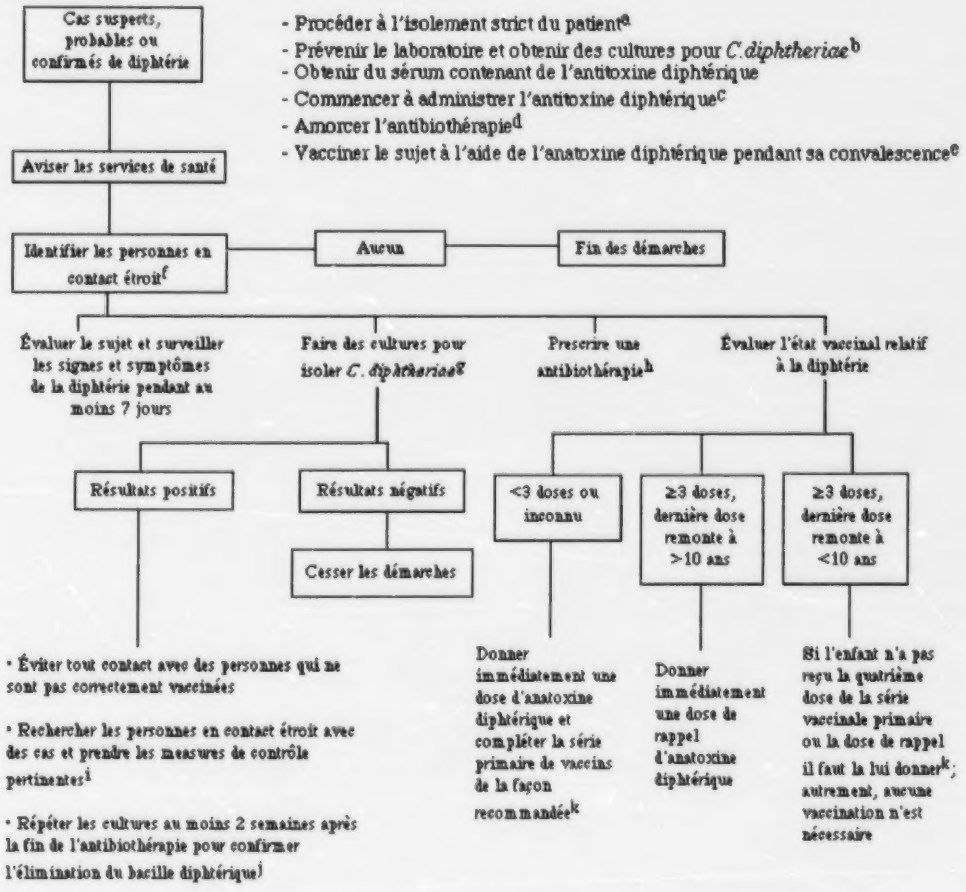
Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

ANNEXE A

Recommandations sur la prise en charge des cas de diphtérie et des sujets-contacts*



*D'après Farizo et coll. [24], *Clinical Infectious Diseases* (1993;16:59-68).

a. L'isolement strict comporte des exigences de base pour tous les cas potentiellement infectieux, de même que le placement du malade dans une chambre individuelle et le port de masques, de blouses et de gants par toutes les personnes entrant dans la chambre. De préférence, il doit également y avoir dans la chambre un système de ventilation spécial avec une pression d'air négative empêchant la circulation d'air vers les pièces avoisinantes. Il faut maintenir l'isolement du malade tant que l'élimination du bacille diphtérique n'aura pas été démontrée par deux cultures négatives effectuées à au moins 24 heures d'intervalle, après la fin de l'antibiothérapie.

b. Il faut prélever par écouvillonnage des échantillons dans le nez et le pharynx pour la mise en culture.

c. La posologie et la voie d'administration recommandées dépendent de la durée et de l'ampleur de la maladie. **Le tableau 1, page 13 énonce des recommandations posologiques détaillées relatives à l'administration de l'antitoxine diphtérique équine.**

d. **La page 13 énonce les recommandations détaillées au sujet de la posologie à suivre pour le traitement des cas.** L'antibiothérapie ne remplace pas l'administration d'antitoxine. L'élimination de *C. diphtheriae* doit être confirmée par deux cultures négatives de prélèvements rhinopharyngés à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie. Si le sujet est encore porteur du bacille, il faut prescrire une nouvelle cure de 10 jours d'érythromycine par voie orale et des cultures de contrôle.

e. La vaccination s'impose parce que la diphtérie clinique ne confère pas nécessairement l'immunité.

f. Sont en contact étroit les personnes vivant sous le même toit que le malade et toute autre personne ayant eu des contacts directs avec lui (soignants, membres de la famille ou amis qui visitent régulièrement son domicile), de même que les travailleurs de la santé exposés aux sécrétions buccales ou respiratoires d'une personne atteinte de diphtérie.

g. Il faut procéder à un écouvillonnage nasal et pharyngé à des fins de mise en culture. On procède de la même façon pour prélever des échantillons sur des plaies ou des lésions cutanées.

h. **La page 14 énonce des recommandations posologiques détaillées pour le traitement prophylactique des contacts.** L'antibiothérapie ne remplace pas l'administration de l'antitoxine.

i. Il faut accorder la priorité aux mesures de contrôle s'appliquant aux contacts d'un malade plutôt qu'à celles qui visent les contacts d'un porteur.

j. **La page 15 énonce des recommandations posologiques détaillées pour le traitement des porteurs.** L'élimination de *C. diphtheriae* doit être confirmée par deux cultures négatives d'échantillons prélevés par écouvillonnage dans la gorge et les rhinopharynx à au moins 24 heures d'intervalle et au moins 2 semaines après la fin de l'antibiothérapie. Si le sujet est toujours porteur du bacille, il faut prescrire une nouvelle cure de 10 jours d'érythromycine par voie orale et prévoir des cultures de contrôle.

k. Voir les recommandations publiées par le CCNI relatives au calendrier de vaccination.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

ANNEXE B

Protocole pour le diagnostic biologique de *C. diphtheriae*

Le rôle du laboratoire dans l'établissement du diagnostic de diphtérie consiste à aider des cliniciens à confirmer leur diagnostic clinique. Cependant, la diphtérie étant devenue une maladie rare dans les pays industrialisés depuis l'avènement de la vaccination, les médecins n'ont guère d'expérience dans le traitement de cette maladie et il est difficile de la reconnaître. On peut confondre les symptômes de la diphtérie avec ceux de l'amygdalite streptococcique aiguë, de la mononucléose infectieuse ou de l'angine de Vincent. Le laboratoire doit donc fournir rapidement des renseignements exacts pour faciliter la confirmation d'un cas suspect de diphtérie ou pour permettre d'écarter ce diagnostic. Le personnel de laboratoire ayant peu d'expérience dans l'identification de *C. diphtheriae* et la mise en évidence de sa toxigénicité, on recommande que des laboratoires précis (qui restent à déterminer) soient désignés comme laboratoires de référence pour de telles épreuves.

A Prélèvement et transport des échantillons

Diphtérie respiratoire

La diphtérie est essentiellement une infection des voies respiratoires supérieures; les échantillons devant être mis en culture doivent être prélevés par écouvillonnage dans la gorge, le nez ou le rhinopharynx et placés dans un milieu de transport Amies. Chez les patients symptomatiques, les échantillons doivent être prélevés sur les régions enflammées de la gorge et du rhinopharynx. Si l'on observe la présence d'une pseudomembrane, il faut également en prélever un échantillon à des fins d'examen. Il est utile de prélever des échantillons dans la gorge et le rhinopharynx pour déceler les porteurs asymptomatiques (écouvillonner les fosses amygdaliennes, la région postérieure du pharynx et la luette). Si on prévoit que le transport sera retardé, on peut conserver les échantillons soit à la température ambiante, soit à 4 °C avant de les expédier au laboratoire, mais il faut les envoyer dès que possible.

Diphtérie cutané

La diphtérie se présente également souvent sous la forme de diphtérie cutanée, qu'il peut être impossible de distinguer cliniquement des pyodermites. Les lésions cutanées s'accompagnent parfois également de fausses membranes. Il faut prélever un échantillon dans la région lésée, par aspiration ou par écouvillonnage. Enlever toute croûte et écouvillonner la base de la (ou des) lésion(s). Dans les cas d'impétigo, il peut y avoir, outre *C. diphtheriae*, la présence de *Staphylococcus aureus* et de *S. pyogenes*.

À l'aide de l'écouvillon, réaliser un frottis sur des lames stériles en vue d'une coloration de Gram et d'une coloration de Loeffler au bleu de méthylène; on joindra les lames aux écouvillons/échantillons destinés à la mise en culture. Il importe de signaler qu'à lui seul, un frottis ne peut justifier un diagnostic définitif de *C. diphtheriae*, mais qu'on peut recourir à l'examen direct du frottis au microscope pour étayer les résultats de la culture.

Transport
Les échantillons doivent être expédiés immédiatement au laboratoire. Le laboratoire doit être prévenu à l'avance que l'on soupçonne un diagnostic de diphtérie. Si l'échantillon ne peut être expédié immédiatement au laboratoire, on peut utiliser un milieu de transport comme celui d'Amies. Si on prévoit que plus de 24 heures s'écouleront avant que le laboratoire ne reçoive les échantillons, il faut expédier ceux-ci au laboratoire destinataire par messager, après les avoir emballés à une température de 4 °C. Si on soupçonne une éclosion de diphtérie, **il faut absolument** prévenir à l'avance le laboratoire auquel on expédie les échantillons pour qu'il se procure la quantité nécessaire de milieux de culture spécialisés.

B Isolement primaire

Remarque : Le diagnostic de diphtérie fondé exclusivement sur l'examen direct d'un frottis au microscope n'est pas fiable.

Dans un premier temps, les échantillons destinés à la mise en culture doivent être placés sur une boîte de gélose au sang et un milieu de Hoyle (gélose au tellurite de potassium) et incubés à 35 °C en atmosphère aérobie. Les plaques de gélose sont incubées de 18 à 48 heures.

Rechercher les colonies noirâtres caractéristiques en effectuant une sous-culture de chaque morphotype qu'on aura placé en milieu de Tinsdale modifié et dans de la gélose au sang. Procéder à une coloration de Gram pour déterminer la morphologie (bâtonnets Gram positif).

Incuber les plaques mises en sous-culture à 35 °C en aérobie pour 24 heures. Toutes les colonies qui apparaissent entourées de halos bruns ou noirs sont positives. Procéder à une coloration de Gram de ces colonies et mettre en évidence une catalase (réaction devrait être positive) et noter la morphologie des colonies (y compris l'hémolyse). Si la coloration de Gram met en évidence des bacilles Gram positif qui présentent la morphologie typique des colonies, il faut les transmettre à un laboratoire de référence à des fins d'identification plus précise et de confirmation.

C Mise en évidence de l'activité toxigène

Tous les isolats de *C. diphtheriae* doivent être expédiés à un laboratoire de référence pour analyse de leur pouvoir toxigène.

On utilise actuellement la méthode du test d'Elek. Des méthodes moléculaires visant à déterminer la toxigénicité sont actuellement en voie d'élaboration. Il existe des amorces pouvant servir à la détection du gène de la toxine par amplification en chaîne par polymérase (la portion A biologiquement active de fragment). Cependant, on a trouvé certains isolats qui, tout en contenant le gène, n'exprimaient pas la protéine biologiquement; par conséquent, on ne recommande pour l'instant la PCR qu'en tant que complément au test d'Elek.

D Antibiogramme

Bien que la plupart des isolats soient sensibles à la pénicilline, il peut être nécessaire d'effectuer un antibiogramme au laboratoire de référence. Il n'y a pas à l'heure actuelle de normes recommandées pour la réalisation d'antibiogrammes pour *C. diphtheriae*, mais les antimicrobiens suivants peuvent être testés : pénicilline, érythromycine et clindamycine.

E. Autres études

On étudie actuellement d'autres méthodes de typage moléculaire. Le recours à l'électrophorèse en champs pulsés et au polymorphisme de taille des fragments de restriction des gènes de l'ARN ribosomique a mis en évidence la diversité des biotypes et des souches toxigènes et non toxigènes, et permet une meilleure différenciation que les méthodes conventionnelles. Le laboratoire de référence pourrait également appliquer ces techniques.

Lectures recommandées

1. Clarridge JE, Spiegel CA. ***Corynebacterium*** *and miscellaneous irregular gram-positive rods,* ***Erysipelothrix****,* and ***Gardnerella****.* Dans : Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA et coll., éds. *Manual of Clinical Microbiology*, 6e édition. Washington DC : ASM Press, 1995.

2. Pollock AM. *Diphtheria.* Dans : Balows A, Hausler WJ, Ohashi M et coll., éds. *Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practice*, Vol 1. New York : Springer-Verlag, 1988.

3. Efstratiou A, George RC. *Microbiology and epidemiology of diphtheria*. Rev Med Microbiol 1996;7:31-42.

4. Efstratiou A, Maple PAC. *Manual for the laboratory diagnosis of diphtheria*. Copenhagen: Le Programme élargi de vaccination in the European Region of WHO, 1994. (ICP/EPI038.)

5. Nakao N, Popovic T. *Development of a direct PCR assay for detection of diphtheria toxin gene*. J Clin Micro 1997;35:1651-55.

6. Reinhardt DJ, Lee A, Popovic T. Antitoxin-in-membrane and antitoxin-in-well assays for detection of toxigenic ***Corynebacterium diphtheriae***. J Clin Micro 1998;36:207-10.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

ANNEXE C

Façon de procéder pour obtenir de l'antitoxine diphtérique

Le mandat de fournir de l'antitoxine diphtérique aux praticiens pour le traitement de patients atteints de diphtérie incombe au Programme d'accès spécial (PAS), anciennement connu sous le nom de Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence, Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada. Pour plus de renseignements, voir la section lilas, page L100, du *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, 33e édition, 1998, publié par l'Association pharmaceutique canadienne.

Comment obtenir de l'antitoxine diphtérique

Les médecins peuvent communiquer par télécopieur ou par téléphone avec le PAS pour demander de l'antitoxine diphtérique (voir les renseignements ci-dessous). La plupart des demandes peuvent être transmises par télécopieur, mais les demandes urgentes devraient être confirmées par un appel téléphonique. Il faut fournir les renseignements suivants au moment de s'adresser au PAS pour obtenir des médicaments d'urgence :

- le nom du médecin et son numéro de téléphone
- l'adresse du cabinet du médecin ou de la pharmacie de l'hôpital où le médicament doit être expédié
- le nom et la forme posologique du médicament
- le nom du fabricant
- la quantité totale du médicament demandée
- la posologie prévue
- les initiales, la date de naissance et le sexe du patient
- l'indication médicale du médicament

L'autorisation du PAS n'est pas requise pour les renouvellements. On peut obtenir une quantité supplémentaire du même médicament directement du fabricant; pour plus d'information, communiquer avec la société Pasteur Mérieux Connaught au 1-800-268-4171.

Pour obtenir de l'information, communiquer avec le
Programme d'accès spécial
Direction des produits thérapeutiques
Holland Cross, Tour B
1600, rue Scott, 3e étage
Ottawa (Ontario)

K1A 1B6
Indice de l'adresse 3103 B
(613) 941-2108 (de 18 h 30 à 16 h 30 HNE)
(613) 941-3061 (après les heures d'affaires)
(613) 941-3194 télécopieur

Site Web : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/drhtmfrn/edrp.html

---

* Au Manitoba, il faut communiquer avec l'agent de santé en service en composant le (204) 945-0183.

[Début de la page] [Précédente] [Prochaine]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada

Santé Canada Health Canada *Direction générale de la protection de la santé*

Laboratoire de lutte contre la maladie

Lignes directrices pour la lutte contre la diphtérie au Canada

English

[Table des matières]

ANNEXE D

Précautions relatives à l'isolement des cas de diphtérie hospitalisés*

A Précautions courantes

Il s'agit de précautions universelles que toute personne qui s'occupe de patients hospitalisés doit prendre pour réduire le risque de transmission microbienne à partir de sources d'infection aussi bien connues que non détectées. Voici quelques-unes de ces précautions courantes :

- Il faut **se laver les mains** après avoir touché du sang, des liquides organiques, des sécrétions, des excrétions et des articles contaminés, que l'on ait ou non porté des gants. Il faut se laver les mains immédiatement après avoir enlevé les gants, entre les contacts avec différents patients et à d'autres moments lorsque c'est indiqué, pour éviter de transférer des microbes à d'autres patients ou milieux.
- Il faut **porter des gants** lorsqu'on manipule du sang, des liquides organiques, des sécrétions, des excrétions et des articles contaminés par ces liquides. Il faut enfiler des gants stériles avant de toucher des muqueuses et la peau lésée. Il faut les retirer rapidement par la suite, avant de toucher des articles non contaminés et les surfaces dans l'environnement, et avant de passer à un autre patient.
- Il faut **porter un masque, des lunettes de protection et un écran facial** pour protéger les muqueuses des yeux, du nez et de la bouche pendant les interventions et les activités de soin aux malades qui risquent d'occasionner des éclaboussures ou la projection de gouttelettes de sang, de liquides organiques, de sécrétions ou d'excrétions.
- Il faut **porter une blouse non stérile** pour protéger la peau et éviter de souiller ses vêtements pendant les interventions et les activités de soins qui risquent de causer des éclaboussures ou la projection de gouttelettes de sang, de liquides organiques, de sécrétions et d'excrétions. Il faut enlever sans tarder les blouses souillées.
- **Tout article servant aux soins des malades** qui a été utilisé doit être manipulé de manière à éviter tout contact avec les muqueuses et la peau ainsi que la contamination des vêtements.
- **La lingerie** souillée de sang et de liquides organiques, de sécrétions ou d'excrétions doit être manipulée, transportée et lavée de manière à prévenir tout contact avec la peau et les muqueuses, ainsi que la contamination des vêtements. Tout article ayant été en contact direct avec le patient, ainsi que les articles souillés par les excreta et secreta doivent être désinfectés. (Les méthodes de désinfection doivent respecter les normes hospitalières de gestion de la lingerie. L'environnement immédiat du patient doit être nettoyé à l'aide d'un germicide pour usage hospitalier conformément aux méthodes de nettoyage et d'entretien.)
- Il faut éviter l'exposition à **des agents pathogènes transmis par le sang** en prenant toutes les précautions voulues pour prévenir les blessures au moment d'utiliser, de nettoyer et de jeter les aiguilles, les scalpels et tout autre instrument ou objet tranchant ou pointu.
- **Les embouts buccaux, les ballons de réanimation et les autres dispositifs de ventilation** doivent être à la portée de la main dans tous les secteurs de soins aux malades et utilisés au lieu du bouche-à-bouche.

B Précautions contre l'exposition aux gouttelettes

Il faut prendre, outre les précautions courantes, des précautions particulières pour éviter l'exposition aux gouttelettes dans tous les cas de diphtérie respiratoire. Voici les recommandations précises à cet égard :

- **Placer le patient dans une chambre individuelle** (de préférence)
- **Utiliser un masque** si on doit s'approcher à moins de trois mètres du malade.

C Précautions contre les contacts

Il faut prendre, outre les précautions courantes, des précautions particulières pour éviter tout contact avec les personnes atteintes de diphtérie cutanée. Voici des recommandations précises à cet égard :

- **Placer le patient dans une chambre individuelle** (de préférence; le regroupement en cohorte peut être permis)
- **Porter des gants** en tout temps
- **Se laver les mains** avec un agent antimicrobien après avoir retiré ses gants
- **Porter une blouse** en tout temps.

---

* Modification titrée du American Academy of Pediatrics. *Infection control for hospitalized children*. Dans : Peter G, éd. *1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Disease*. 24e éd. Elk Grove, IL: American Academy of Pediatrics; 1997:100-07.

[Début de la page] [Précédente] [Table des matières]

[LLCM] [Contact] [English]

Dernière mise à jour le 1er juillet 1998

Canada